

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Étude de la relation entre l'indice bispectral et la douleur

Par

Robin Marie Coleman

Programme de sciences cliniques

Mémoire de maîtrise présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de
l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.) en Sciences infirmières

Sherbrooke, Québec, Canada

Mai 2012

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Patricia Bourgault, inf., Ph. D.

Directrice de recherche

Yannick Tousignant-Laflamme, pht., Ph.D.

Directeur de recherche

Cécile Michaud, inf., Ph.D.

Membre du jury interne

Jennifer Cogan, MD., Ph.D.

Membre du jury externe à l'université



Library and Archives
Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

ISBN: 978-0-494-93297-1

Our file Notre référence

ISBN: 978-0-494-93297-1

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Canada

Étude de la relation entre l'indice bispectral et la douleur

Par

Robin Marie Coleman

Programme de sciences cliniques

Mémoire de maîtrise présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.) en Sciences infirmières, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

RÉSUMÉ

L'évaluation de la douleur est un défi de taille chez la clientèle incapable de communiquer verbalement à l'unité de soins intensifs (USI). Les outils d'évaluation présentement utilisés par les cliniciens pour détecter la douleur chez les patients sous sédation et ventilés mécaniquement, tels que les signes vitaux (SV) et les outils comportementaux, présentent des lacunes limitant leur utilisation dans ce contexte. Les signes vitaux ne sont pas spécifiques à la douleur et les comportements peuvent être influencés par plusieurs facteurs. Des études récentes suggèrent que la valeur de l'indice bispectral (BIS), une mesure physiologique de l'activité corticale, pourrait augmenter lors de stimuli nociceptif.

Le premier objectif de ce mémoire était d'effectuer une revue de la littérature scientifique sur l'utilisation des mesures physiologiques, plus particulièrement le BIS dans l'évaluation du nociception chez les patients incapables de communiquer à l'USI. Cette revue de la littérature nous a permis de découvrir certaines variables possiblement confondantes devant être contrôlées lors de la poursuite des études sur la relation entre le BIS et le nociception. De plus, elle a permis d'orienter notre deuxième objectif visant à étudier la relation entre le BIS et le nociception.

Le deuxième objectif de ce mémoire était d'effectuer une étude quasi-expérimentale avec mesures avant-après, intra sujet. Cette étude visait à examiner les changements du BIS en réponse à des stimuli nociceptifs expérimentaux auprès de trente participants sous anesthésie générale. Au bloc opératoire (BO), une thermode était installée au niveau de l'avant-bras du participant afin d'induire un stimuli nociceptif thermique d'intensité modérée et sévère. Le BIS a été observé pendant l'exposition aux stimuli nociceptifs après l'induction d'anesthésie générale, avant la chirurgie. Une augmentation significative du BIS a été observée pendant les stimuli nociceptifs de 40/100 et de 70/100. La courbe ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) a démontré une sensibilité (Se) de 40,0 % et une spécificité (Sp) de 73,3 % avec un BIS > 45, dans la distinction des stimuli d'intensité modérée et sévère.

En conclusion, le BIS a augmenté en réponse à un stimulus nociceptif expérimental de 40/100 et de 70/100. La Se et la Sp du BIS ne supportent pas l'utilisation du BIS pour la distinction de différentes intensités de douleur dans le contexte de sédation profonde au BO. Néanmoins, son utilisation, devrait être davantage étudiée auprès de la clientèle moins profondément sédationnée à l'USI.

MOTS CLÉS : douleur, soins intensifs, évaluation de la douleur, indice bispectral, mesures physiologiques.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----|
| RÉSUMÉ | ii |
| LISTE DES FIGURES..... | v |
| LISTE DES TABLEAUX..... | vi |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS..... | vii |
| PREMIER CHAPITRE - PROBLÉMATIQUE..... | 9 |
| DEUXIÈME CHAPITRE - REVUE DE LA LITTÉRATURE..... | 15 |
| 2.1. Titre de l'article | 15 |
| 2.2. Auteurs de l'article | 15 |
| 2.3. Statut de l'article..... | 15 |
| 2.4. Avant-propos | 15 |
| 2.5. Résumé | 15 |
| 2.6. Article : L'utilité des mesures physiologiques dans l'évaluation de la douleur chez des adultes ventilés mécaniquement : une revue de la littérature..... | 17 |
| TROISIÈME CHAPITRE - RÉSULTATS | 60 |
| 3.1. Titre de l'article | 60 |
| 3.2. Auteurs de l'article | 60 |
| 3.3. Statut de l'article..... | 60 |
| 3.4. Avant-propos | 60 |
| 3.5. Résumé | 61 |
| 3.6. Article : Changes in The Bispectral Index Score in Response to Experimental Noxious Stimuli In Adults Under General Anesthesia..... | 62 |
| QUATRIÈME CHAPITRE - MÉTHODE COMPLÉMENTAIRE..... | 91 |
| 4.1. INTRODUCTION..... | 91 |
| 4.2. VARIABLE DÉPENDANTE COMPLÉMENTAIRE..... | 91 |
| 4.3. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES | 92 |
| CINQUIÈME CHAPITRE - RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES..... | 93 |
| 5.1. INTRODUCTION..... | 93 |
| 5.2. RESULTATS- EMG | 93 |
| SIXIÈME CHAPITRE - DISCUSSION | 95 |
| 6.1 OBJECTIF 1: REVUE DE LA LITTÉRATURE..... | 95 |
| 6.2 OBJECTIF 2 : RELATION ENTRE LE BIS ET LA NOCICEPTION | 97 |
| 6.2.1 Changements au niveau du BIS en réponse à des stimuli nociceptifs..... | 97 |
| 6.2.2 Changements de l'EMG lors des stimulations nociceptives | 98 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 6.2.3 | Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) du BIS dans la distinction des stimuli nociceptifs d'intensité modérée et sévère | 99 |
| 6.3. | FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE | 100 |
| 6.3.1. | Forces | 100 |
| 6.3.2. | Limites | 100 |
| 6.4. | RETOMBÉES | 102 |
| 6.4.1. | Retombées scientifiques | 102 |
| 6.4.2. | Retombées cliniques | 102 |
| 6.4.3. | Retombées sociales | 102 |
| 6.5. | CONCLUSION | 103 |
| | REMERCIEMENTS | 104 |
| | RÉFÉRENCES | 106 |
| | ANNEXE A - Lettres d'approbation du comité d'éthique | 116 |
| | ANNEXE B - Formulaire de consentement version 1 | 120 |
| | ANNEXE C - Formulaire de consentement version 2 | 127 |
| | ANNEXE D - Questionnaire sur l'état de santé | 134 |
| | ANNEXE E - Formulaire « Autorisation d'intégration d'un article en collaboration à un mémoire » Article 1 | 137 |
| | ANNEXE F - Formulaire « Autorisation d'intégration d'un article en collaboration à un mémoire » Article 2 | 141 |
| | ANNEXE G - Preuve de soumission Article 1 | 146 |
| | ANNEXE H - Preuve de soumission Article 2 | 148 |

LISTE DES FIGURES

Figure du mémoire

| | |
|--|----|
| Figure 1 - Chevauchement entre l'activité corticale (EEG) et l'EMG | 92 |
|--|----|

Figures de l'article 1

| | |
|--|----|
| Figure 1 - Schéma du processus de sélection des articles..... | 21 |
| Figure 2 - Composantes associées à l'indice bispectral..... | 33 |
| Figure 3 - Électrode et moniteur d'indice bispectral | 33 |
| Figure 4 - Chevauchement de l'activité corticale et de l'EMG | 34 |

Figures de l'article 2

| | |
|---|----|
| Figure 1 - EXPERIMENTAL NOXIOUS STIMULI (X1 and X2)..... | 72 |
| Figure 2 - ROC CURVE BIS VALUES AND THE DISTINCTION OF MODERATE AND SEVERE NOXIOUS STIMULI | 80 |

LISTE DES TABLEAUX

Tableau du mémoire

| | |
|--|----|
| Tableau 1 - CHANGEMENTS D'EMG PENDANT STIMULI NOCICEPTIFS..... | 94 |
|--|----|

Tableaux de l'article 1

| | |
|---|----|
| Tableau 1 - Études sur les mesures physiologiques dans l'évaluation de la douleur à l'USI | 28 |
| Tableau 2 - Études sur Moniteur BIS en anesthésie | 46 |
| Tableau 3 - Études sur Moniteur BIS à l'USI..... | 50 |

Tableaux de l'article 2

| | |
|--|----|
| Table 1 - MEDICATION RECEIVED BY PARTICIPANTS AND MAC | 76 |
| Table 2 - RELATIONSHIP BETWEEN BIS AND EXPERIMENTAL NOXIOUS STIMULI | 77 |
| Table 3 - INTER-PARTICIPANT DELTA BIS FOR BOTH NOXIOUS STIMULI..... | 78 |
| Table 4 - SENSITIVITY AND SPECIFICITY AT DIFFERENT BIS VALUES | 79 |
| Table 5 - CHANGES IN BIS IN RELATION TO BASELINE BIS VALUE (≥ 40 or < 40) | 81 |

LISTE DES ABRÉVIATIONS

| Abréviations | Termes |
|----------------|--|
| ASA | American Society of Anesthesiologists (Classification physique de la société américaine des anesthésiologistes) |
| ASPMN | American Society of Pain Management Nursing |
| B ₁ | Mesure de base avant stimulus nociceptif de 40/100 |
| B ₂ | Mesure de base avant stimulus nociceptif de 70/100 |
| BIS | Bispectral Index Score (Indice bispectral) |
| BNM | Bloqueurs neuromusculaires |
| BO | Bloc opératoire |
| BPS | Behavioral Pain Scale |
| CHUS | Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke |
| CPOT | Critical-Care Pain Observation Tool |
| Db | Décibel |
| EEG | Électroencéphalogramme |
| ÉIQ | Écart interquartile |
| EMG | Électromyographie |
| ÉIQ | Écart interquartile |
| ÉVA | Échelle visuelle analogue |
| FC | Fréquence cardiaque |
| FDA | U.S. Food and Drug Administration (Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux) |
| Hz | Hertz |
| IASP | International Association for the Study of Pain |
| MAC | Minimum alveolar concentration of anesthetics (Concentration alvéolaire minimum d'anesthésique) |
| PA | Pression artérielle |
| ROC | Receiver Operating Characteristic |
| Se | Sensibilité |
| Sp | Spécificité |
| SV | Signes vitaux |
| USI | Unité de soins intensifs |
| X ₁ | Stimulus nociceptif de 40/100 |
| X ₂ | Stimulus nociceptif de 70/10 |

À mes filles, Amber, Chloé et Daphnée

À tous les patients incapables de communiquer verbalement à l'unité de soins intensifs

PREMIER CHAPITRE ● PROBLÉMATIQUE

La douleur est omniprésente dans les soins de santé (Dunwoody, Krenzischek, Pasero, Rathmell et Polomano, 2008), constituant la principale raison de consultation médicale (Kehlet, Jensen et Woolf, 2006; Polomano, Rathmell, Krenzischek et Dunwoody, 2008). Elle est un signal d'alarme essentiel, mais trop souvent délétère (Choinière, 2003). Elle implique de nombreux facteurs tant biologiques, psychologiques que sociaux (Turk et Melzack, 2011). La complexité et la subjectivité de la douleur font en sorte que l'évaluation de celle-ci est un défi de taille pour les cliniciens, plus particulièrement à l'unité de soins intensifs (USI) où les patients sont souvent incapables de communiquer verbalement. Afin d'assurer une gestion optimale de la douleur et ainsi prévenir l'ensemble des complications associées à un soulagement inadéquat (Choinière, 2003; Kehlet *et al.* 2006), il est essentiel de se doter d'outils de mesures valides et fidèles, permettant d'évaluer de façon optimale la douleur chez cette clientèle.

La douleur se définit comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire existant ou potentiel ou décrite en terme d'un tel dommage » suggérant que seulement l'évaluation subjective rapportée par le patient indique la présence de la perception de la douleur (IASP, 1979). En 1994, l'International Association for the Study of Pain (IASP) a apporté un amendement à cette définition, ajoutant que l'impossibilité de communiquer verbalement ne nie pas la possibilité que l'individu souffre de douleur et qu'il nécessite tout autant un soulagement. Considérant cette nuance, il devient essentiel de se doter d'outils de mesure adaptés à l'évaluation de la douleur chez la clientèle sous sédation et ventilée mécaniquement à l'USI en raison de leur incapacité à communiquer verbalement.

Dans le contexte de l'USI, les sources de douleur sont abondantes. La douleur peut provenir, entre autres, de nombreuses maladies aiguës, de procédures chirurgicales et de traumatismes. De plus, l'équipement invasif et les interventions des équipes de soins infirmiers et médicaux comptent parmi les sources de douleur les plus fréquentes (Gélinas, Fortier, Viens, Fillion et Puntillo, 2004). Parmi toutes ces sources possibles de douleur, les

procédures identifiées par les patients comme étant les plus douloureuses à l'USI sont la mobilisation et la succion endotrachéale. Bien que douloureuses, ces procédures sont nécessaires afin d'éviter des complications notamment en postopératoire (Puntillo, Rietman Wild, Bonham Morris, Stanik-Hutt, Thompson et White, 2002; Puntillo, 2003; Stanik-Hutt, 2003).

Outre l'aspect physique relié à la raison d'admission, les patients à l'USI rapportent que la douleur est leur principale source d'inquiétude (Cullen, Greiner et Titler, 2001; Gélinas *et al.*, 2004). Ceci est préoccupant considérant que 50 à 64 % des patients déclarent avoir vécu une douleur d'intensité modérée à sévère pendant leur séjour à l'USI et jusqu'à 15 % affirment que cette douleur était sévère (Cullen *et al.*, 2001). Ainsi, jusqu'à 80 % des patients souffrent d'une douleur procédurale ou postopératoire d'intensité modérée pendant leur séjour à l'USI (Pasero, Puntillo, Li, Mularski, Grap, Erstad, Varkey, Gilbert, Medina et Sessler, 2009).

Le soulagement de la douleur s'avère d'une importance capitale, considérant que le sous traitement de la douleur aiguë peut entraîner des conséquences nuisibles à court et à long terme (Kehlet *et al.*, 2006). L'absence du soulagement de la douleur aiguë peut s'accompagner de changements neurohumoraux entraînant la libération d'hormones telles le cortisol et le glucagon, pouvant ainsi provoquer une altération du métabolisme des glucides engendrant une hyperglycémie (Dunwoody *et al.*, 2008; Ljungqvist, Nygren, Soop et Thorell, 2005; Marik et Raghaven, 2004; Turina, Miller, Tucker et Polk, 2006). De plus, le patient devient plus à risque de plusieurs complications postopératoires, telles que les infections de plaies (Dunwoody *et al.*, 2008; Swinamer, Phang, Jones, Grace et King, 1988) et les complications respiratoires (Apfelbaum, Chen, Mehta et Gan, 2003). Il est connu que lorsque la douleur aiguë demeure non soulagée, elle devient également un facteur de risque important au développement d'une douleur chronique dans les mois qui suivent l'événement (Choinière, 2003; Garcia Luziana, Perez Bota, De Cubber et Vincent, 2003; Kaarola, Pettila et Kekki, 2003).

La douleur chronique touche jusqu'à 29 % de la population canadienne (Moulin, Clark, Speechley, Morley-Forster, 2002) et parmi les causes de celles-ci, 10 à 50 % sont d'origine postopératoire (Kehlet *et al.*, 2006). Ce risque est plus élevé chez certaines clientèles de l'USI, telles que celles ayant subi une amputation, une thoracotomie ou des pontages aorto-coronariens, où la proportion de gens ayant développé une douleur chronique grimpe entre 30 % et 50 % (Kehlet *et al.*, 2006). La douleur chronique peut même provoquer de la souffrance émotionnelle et affecter la qualité de vie et le bien-être (Gatchel, 2005). Les patients atteints de leur douleur chronique nécessitent alors un suivi de douleur, ce qui représente une charge financière importante pour le système de santé (Choinière, 2003; Main et Spanswick, 2000). Considérant l'omniprésence de la douleur à l'USI et ses nombreuses conséquences, sa gestion devient alors une priorité. Or, la première étape afin d'offrir un soulagement adéquat de la douleur et de bien l'évaluer (RNAO, 2002; 2007).

Les préoccupations scientifiques et cliniques relatives à la douleur ont porté fruit. De nombreuses recherches et de nombreux livres portant sur la gestion de la douleur ont été publiés au courant des dernières années (Polomano *et al.*, 2008). Entre autres, l'American Society of Pain Management Nursing (ASPMN) a proposé des lignes directrices en regard de l'évaluation de la douleur chez la clientèle incapable de communiquer verbalement à l'USI en raison d'une sédation profonde ou d'un état d'inconscience associés ou non à la ventilation mécanique (Herr *et al.*, 2006; Herr *et al.*, 2011). Bien que les outils d'évaluation, dits subjectifs, telle l'échelle visuelle analogue (ÉVA), soient le meilleur moyen d'évaluer la perception de la douleur (Herr *et al.*, 2006; Herr *et al.*, 2011, Turk et Melzack, 2011), ils perdent toute leur pertinence chez les patients incapables de communiquer. Ainsi, lorsque la condition du patient pose obstacle à l'évaluation subjective, l'ASPMN recommande d'observer les comportements pouvant indiquer la présence de la douleur et de les quantifier à l'aide d'une échelle comportementale. Les deux échelles les plus recommandées pour la détection des comportements douloureux à l'USI sont le Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) (Gélinas, Fillion, Puntillo, Viens et Fortier, 2006) et le Behavioral Pain Scale (BPS) (Payen, Bru, Bosson, Lagrasta, Novel, Dechaux, Lavagne et Jacquot, 2001).

Ces échelles d'observation comportementales de la douleur spécifiques à une utilisation aux soins intensifs (CPOT ou BPS) mettent l'accent sur l'activité motrice, incluant l'expression faciale et les mouvements corporels (Gélinas *et al.*, 2006; Herr *et al.*, 2006). De plus, le CPOT considère la tension musculaire et la compliance avec le ventilateur ou la vocalisation (Gélinas *et al.*, 2006) dans ses critères. Un score entre 0 et 2 est associé à chacun de ces indicateurs. La somme donne un score total sur 8 (Gélinas *et al.*, 2006).

Le CPOT a fait l'objet de nombreuses études de validité et de fidélité (Gélinas *et al.*, 2006; Gélinas et Johnston, 2007; Gélinas, Fillion et Puntillo, 2008; Gélinas et Arbour, 2009; Marmo et Fowler, 2010; Tousignant-Laflamme, Bourgault, Gélinas et Marchand, 2010). L'utilisation d'un outil comportemental pour l'évaluation de la douleur lorsque les patients sont incapables de communiquer est maintenant considéré comme une norme d'Agrément Canada pour les services de soins intensifs (Agrément Canada, 2012). En fait, avec un score de CPOT $\geq 3/8$ lors d'une procédure nociceptive, l'outil possède une sensibilité de 86 % et une spécificité de 78 % à détecter les comportements douloureux (Gélinas, Harel, Fillion, Puntillo et Johnston, 2009).

Néanmoins, les échelles comportementales présentent certaines limites. Leur nature dichotomique ne permet pas de quantifier l'intensité de la douleur, mais plutôt simplement sa présence ou son absence, ce qui ne facilite pas l'ajustement de l'analgésie. De plus, les comportements douloureux observés peuvent être influencés par plusieurs facteurs notamment, le niveau de sédation du patient, la présence d'agitation ou de délirium, et l'administration de bloqueurs neuromusculaires (BNM) ce qui limite leur utilisation auprès de certains patients sous sédation et ventilés mécaniquement (Aissauoi, Zeggwagh, Zekraoui, Abidi et Abouqual, 2005; Gélinas *et al.*, 2006; Gélinas et Johnston, 2007; Gélinas et Arbour, 2009; Payen *et al.*, 2001; Young, Siffleet, Nikoletti et Shaw, 2006).

En raison de l'utilisation courante des signes vitaux (SV) par les cliniciens pour l'évaluation de la douleur en milieu clinique, plusieurs chercheurs se sont attardés aux réactions physiologiques en lien avec la nociception. Ces réactions incluent des modifications au niveau de la fréquence cardiaque (FC) ou de la pression artérielle (PA).

Elles sont associées aux ajustements intrinsèques du système nerveux autonome, sympathique et parasympathique (Tousignant-Laflamme, Rainville et Marchand, 2005). Cependant, ces réactions physiologiques ne sont pas spécifiques à la douleur (Gélinas et Johnston, 2007; Li, Miaskowski, Burhardt et Puntillo, 2009; Payen *et al.*, 2001; Tousignant-Laflamme, Rainville et Marchand, 2005).

La relation entre les mesures physiologiques et les procédures nociceptives à l'USI a fait l'objet de plusieurs études (Gélinas et Johnston, 2007; Gélinas et Arbour, 2009; Gélinas et Arbour, 2010; Gélinas, Tousignant-Laflamme, Tanguay et Bourgault, 2011; Li *et al.*, 2009; Payen *et al.*, 2001; Young *et al.*, 2006). Ces études démontrent que les SV peuvent soit demeurer stables durant des procédures nociceptives (Li *et al.*, 2009; Gélinas *et al.*, 2011), augmenter autant lors de procédures nociceptives que des procédures non nociceptives (Young *et al.*, 2006) ou augmenter davantage lors de procédures nociceptives lorsque comparé à des procédures non nociceptives (Gélinas et Johnston, 2007; Gélinas et Arbour, 2009; Gélinas et Arbour, 2010; Li *et al.*, 2009; Payen *et al.*, 2001). En conséquence, les mesures physiologiques peuvent servir d'indice pour initier l'évaluation de la douleur avec une échelle valide et fidèle, mais il n'est pas recommandé de se fier aux SV pour déterminer s'il y a présence de douleur et encore moins pour ajuster le niveau d'analgésie (Herr *et al.*, 2011). Ceci justifie donc l'exploration d'autres mesures objectives potentiellement plus spécifiques à la douleur (Gélinas et Johnston, 2007; Gélinas et Arbour, 2009; Gélinas et Arbour, 2010; Gélinas *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2009; Young *et al.*, 2006).

Comme l'intégration de la nociception se fait au niveau des différentes structures corticales (Bushnell, Duncan, Hofbauer, Ha, Chen et Carrier, 1999; Treede, Vania Apkarian, Bromm, Greenspan et Lenz, 2000), la mesure de l'activité corticale, semble une avenue prometteuse. Le moniteur d'indice bispectral, une modalité d'évaluation électrophysiologique fournissant une valeur calculée à partir de l'activité corticale et de l'activité musculaire du muscle sourcilier (Kelley, 2007), a été approuvé par l'Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) en 1996, pour la surveillance du niveau de sédation et d'anesthésie périopératoire. Bien que cet outil ait

principalement été étudié en lien avec la sédation, plusieurs études suggèrent un lien entre la valeur de l'indice bispectral (BIS) et les procédures nociceptives (Brocas, Dupont, Paugam-Burtz, Servin, Mantz et Demonts, 2002; Ekman, Brudin et Sandin, 2004; Gélinas *et al.*, 2009; Hans, Giwer, Brichant, Dewandre et Bonhomme, 2006; Takamatsu, Ozaki et Kazama 2006). Le moniteur d'indice bispectral pourrait ainsi permettre la détection de nociception chez les patients incapables de communiquer à l'USI en raison d'une sédation profonde ou d'un état d'inconscience. Comme les connaissances à ce niveau sont relativement dispersées, une revue de la littérature s'impose afin d'identifier l'état de connaissances actuelles en lien avec le BIS et la nociception et ainsi cibler la pertinence de poursuivre des études dans ce sens. De plus, cet exercice pourrait permettre de mieux cibler les variables à considérer lors d'une étude expérimentale à ce sujet.

Ainsi le but de la présente étude est d'effectuer une revue de la littérature scientifique sur l'utilisation des mesures physiologiques, plus particulièrement du BIS, dans l'évaluation de la douleur chez les patients incapables de communiquer. Par la suite, en fonction de cette revue l'étude propose de poursuivre les recherches à propos de l'indice bispectral en étudiant la relation entre le BIS et la nociception de façon expérimentale.

DEUXIÈME CHAPITRE ● REVUE DE LA LITTÉRATURE

2.1. Titre de l'article

« L'utilité des mesures physiologiques dans l'évaluation de la douleur chez des patients ventilés mécaniquement : une revue de la littérature »

2.2. Auteurs de l'article

Robin Marie Coleman, inf, B.Sc., Yannick Tousignant-Laflamme, pht, Ph.D., Paul Ouellet, Ph.D., Elizabeth Parenteau-Goudreault et Patricia Bourgault, inf, Ph.D.

2.3. Statut de l'article

Soumis pour publication à la revue Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, mars 2012. Veuillez prendre note que la présentation de l'article est en fonction de la présentation exigée par la revue.

2.4. Avant-propos

Ce premier article relate le résultat d'une revue systématique de la littérature scientifique sur l'utilisation des mesures physiologiques, plus particulièrement du BIS dans l'évaluation de la douleur chez les patients incapables de communiquer. L'objectif de la revue systématique était d'orienter notre recherche visant à étudier la relation entre le BIS et le nociception. Les résultats de cet article répondent à notre premier objectif de recherche. En tant qu'étudiante, j'ai effectué la revue systématique de la littérature et la rédaction d'environ 80 % de l'article.

2.5. Résumé

L'évaluation de la douleur est un défi de taille pour les cliniciens, notamment à l'unité de soins intensifs, où le patient est souvent dans l'impossibilité de communiquer verbalement. Quelques méthodes ont été proposées pour évaluer la douleur dans ce contexte, soient les

échelles d'observation comportementale et les mesures physiologiques telles la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Malgré plusieurs études de validation, certaines limites demeurent associées à l'utilisation de ces méthodes pour l'évaluation de la douleur. Au cours des dernières années, de plus en plus de chercheurs se sont intéressés à la lecture de l'électroencéphalographie (EEG) avec le moniteur d'indice bispectral (BIS), dans le but d'évaluer le niveau d'analgésie. Le but de la présente revue de littérature est de synthétiser les principales études ayant exploré les mesures physiologiques dans l'évaluation de la douleur, et plus particulièrement celles portant sur l'utilisation du BIS.

2.6. Article : L'utilité des mesures physiologiques dans l'évaluation de la douleur chez des adultes ventilés mécaniquement : une revue de la littérature

Robin Marie Coleman ¹, Yannick Tousignant-Laflamme ², Paul Ouellet³,

Élizabeth Parenteau-Goudreault ⁴, Patricia Bourgault ⁵

¹ Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Direction interdisciplinaire des services cliniques, Programme soins critiques et traumatologie, (Québec), Canada

²⁻⁴ École de réadaptation, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, (Québec), Canada

³ Réseau de santé Vitalité, (Nouveau-Brunswick), Canada

⁵ École des sciences infirmières, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, (Québec), Canada

Soumis au périodique

Annales françaises d'anesthésie et de réanimation

Correspondance

Patricia Bourgault, inf. Ph.D.

Professeure agrégée

École des sciences infirmières

Faculté de médecine et des sciences de la santé

Université de Sherbrooke

3001, 12^e Avenue Nord, Z7-4016

Sherbrooke, (Québec) Canada J1H 5N4

Tél. (819) 346-1110 poste 12885 ou (819) 446-6040

Patricia.Bourgault@USherbrooke.ca

Mars 2012

REVUE DE LITTÉRATURE / LITERATURE REVIEW

Titre : L'utilité des mesures physiologiques dans l'évaluation de la douleur chez des adultes ventilés mécaniquement : une revue de la littérature

Robin Marie Coleman ; Yannick Tousignant-Laflamme; Paul Ouellet; Élisabeth Parenteau-Goudreault; Patricia Bourgault

Résumé : L'évaluation de la douleur est un défi de taille pour les cliniciens, notamment à l'unité de soins intensifs, où le patient est souvent dans l'impossibilité de communiquer verbalement. Quelques méthodes ont été proposées pour évaluer la douleur dans ce contexte, soient les échelles d'observation comportementale et les mesures physiologiques telles la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Malgré plusieurs études de validation, certaines limites demeurent associées à l'utilisation de ces méthodes pour l'évaluation de la douleur. Au cours des dernières années, de plus en plus de chercheurs se sont intéressés à la lecture de l'électroencéphalographie (EEG) avec le moniteur d'indice bispectral (BIS), dans le but d'évaluer le niveau d'analgésie. Le but de la présente revue de littérature est de synthétiser les principales études ayant exploré les mesures physiologiques dans l'évaluation de la douleur chez l'adulte, et plus particulièrement celles portant sur l'utilisation du BIS.

Abstract : Pain assessment is an immense challenge for clinicians, especially in the context of the intensive care unit where the patient is often unable to verbally communicate. Few methods of pain assessment have been developed to assess pain in this environment, such as behavioural observation scales and physiological measurements like heart rate and blood pressure. Even though several validation studies have been put forth pertaining to these scales, several limits remain associated with utilizing these measures for pain assessment. Over the past few years, researchers have been interested in encephalography (EEG) readings with the help of the bispectral index monitoring system (BIS) in order to evaluate the level of analgesia. The goal of this literature review is to synthesize the main studies exploring the use of physiological measures for pain assessment in adults, more specifically those that explore the utilization of the BIS, in order to guide future research.

Mots clés : Douleur, soins intensifs, évaluation de la douleur, indice bispectral, mesures physiologiques.

Keywords: Pain, intensive care, pain assessment, Bispectral Index, physiological measurements.

1. Introduction

La douleur est un phénomène omniprésent lorsqu'on parle de soins de santé. Signal d'alarme essentiel, mais souvent délétère, elle implique des composantes tant biologiques, psychologiques que sociales. Comme la douleur relève de la perception, la mesure étalon dans l'évaluation de la douleur est ainsi, sans contredit, l'évaluation subjective rapportée par le patient (1,2).

À l'unité de soins intensifs (USI), les sources de douleur sont nombreuses et l'évaluation de la douleur demeure un défi important pour les cliniciens (3). Un grand nombre de patients sont incapables de communiquer verbalement, étant sous l'effet d'agents pharmacologiques ou encore sous ventilation mécanique. Étant donné ces obstacles à l'évaluation de la douleur, il n'est pas surprenant de constater qu'il est souvent difficile d'obtenir un niveau d'analgésie optimal. Or, le soulagement de la douleur est crucial à l'USI, car une douleur importante peut amener de lourdes conséquences physiologiques et psychologiques (4-8) tel le développement de syndromes de douleur chronique (9) ou de stress post-traumatique.

Bien que les outils d'évaluation dits subjectifs, telle l'échelle visuelle analogique (ÉVA), soient le meilleur moyen d'évaluer la perception de la douleur (2), ils perdent toute leur pertinence chez les patients incapables de communiquer verbalement. Ainsi, l'hétéro-évaluation de la douleur devient la seule option permettant d'identifier cette dernière. Ce sont donc les composantes comportementales (10) ou physiologiques (11) qui permettent aux différents professionnels de la santé d'évaluer la présence de douleur dans ce

contexte. Les échelles comportementales de la douleur (12,13) sont une stratégie appropriée pour évaluer la présence de la douleur chez les patients non communicants sous ventilation mécanique. Néanmoins, ces échelles présentent certaines lacunes limitant leur utilisation auprès de certains patients sous sédation et ventilés mécaniquement (12-18).

Parallèlement, une nouvelle modalité d'évaluation électrophysiologique, le moniteur d'indice bispectral (BIS), pourrait permettre de détecter la nociception et ainsi compléter l'évaluation comportementale de la douleur chez les patients sous sédation et ventilés mécaniquement. Cette technologie fournit une valeur calculée à partir d'un algorithme breveté d'interprétation de l'activité corticale (électroencéphalographie - EEG) et de l'activité musculaire du muscle sourcilier (électromyographie - EMG) (19).

L'objectif de cet article est d'effectuer une revue de la littérature scientifique portant sur 1) les mesures physiologiques utilisées pour l'évaluation de la douleur à l'USI et 2) le rôle du BIS dans l'évaluation de la douleur et du niveau d'analgésie. Cette synthèse permettra en outre de faire ressortir les points forts et les lacunes de ces mesures en vue d'orienter les futures recherches.

2. Modalités d'acquisition des données

Pour la présente revue, quatre bases de données ont été consultées : EMBASE, MEDLINE, CINAHL et PsycINFO. La recherche visait à cibler les études portant sur l'utilisation des mesures physiologiques dans l'évaluation de la douleur à l'USI, et sur

l'utilisation du BIS dans l'évaluation de la douleur et de l'analgésie au bloc opératoire (BO) ou à l'USI. La recherche a été limitée aux articles publiés en anglais ou en français, entre 1996 et 2011, et impliquant des sujets humains. La démarche de recherche effectuée incluant les mots clés se retrouve à la figure 1. Les articles retenus se regroupent en deux grands thèmes :

- Études sur les mesures physiologiques dans l'évaluation de la douleur à l'USI;
- Études sur l'utilisation du moniteur BIS pour évaluer la douleur et le niveau d'analgésie;
- Études effectuées au bloc opératoire (BO).
- Études effectuées à l'unité de soins intensifs (USI).

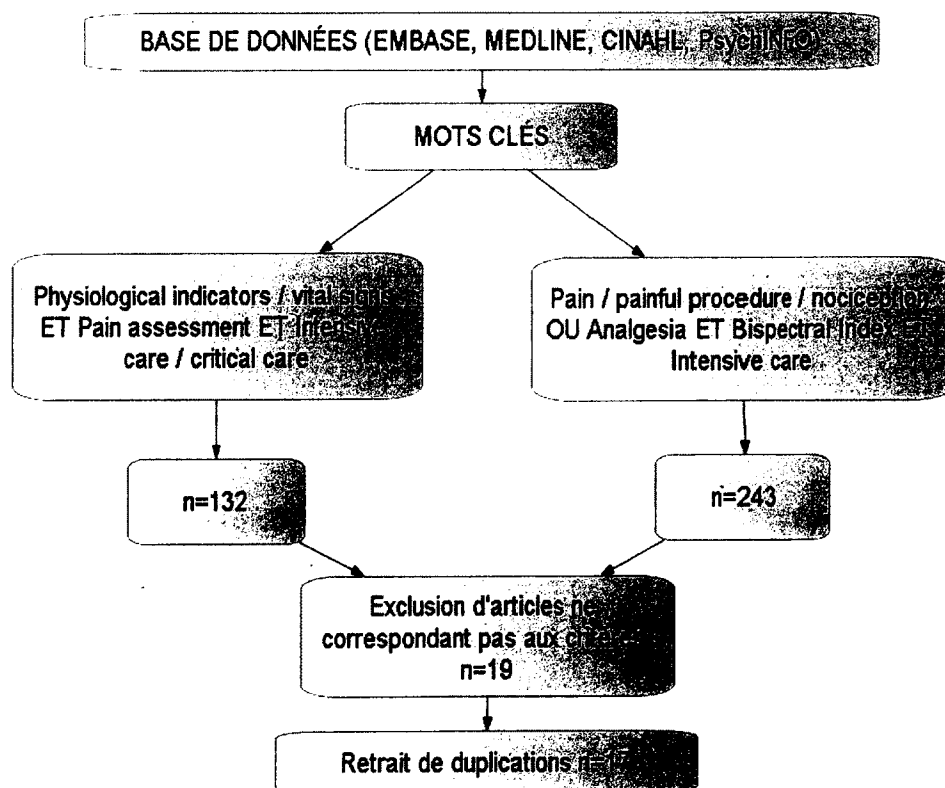


FIGURE 1 - Schéma du processus de sélection des articles

3. Synthèse des données

3.1 Études sur les mesures physiologiques dans l'évaluation de la douleur à l'USI

En raison des limites associées aux échelles comportementales de douleur telles que le biais potentiel associé au jugement de l'observateur (13,18), plusieurs chercheurs se sont attardés à la variation de mesures physiologiques en lien avec la nociception afin d'obtenir un indicateur de douleur plus objectif. Les réactions physiologiques en réponse à un stimulus nociceptif sont associées aux ajustements intrinsèques du système nerveux autonome; sympathique et parasympathique (20). La validité des mesures physiologiques dans l'évaluation de la douleur à l'USI a fait l'objet de plusieurs études. Les résumés des études qui ont exploré, entre autres, les variations de la fréquence cardiaque (FC), de la tension artérielle et les changements au niveau du diamètre des pupilles en réponse à un stimulus nociceptif sont présentés au **Tableau 1** (12,17,18,21-24).

3.1.1 Résumé des études sur les mesures physiologiques dans l'évaluation de la douleur à l'USI

Les études ayant pour objectif de démontrer la validité discriminante des mesures physiologiques dans l'évaluation de la douleur à l'USI arrivent à des conclusions divergentes. Young et collaborateurs (2006) ont, dans une étude descriptive à mesures répétées, démontré une augmentation de la fréquence cardiaque et des pressions artérielles systolique (PAS) et diastolique (PAD) lors d'une mobilisation, jugée comme une procédure nociceptive (FC- ↑ chez 70 % des patients; PAS- ↑ chez 79 % des patients;

PAD- ↑ chez 73 % des patients) (18). Ils notent également une augmentation de ces valeurs lors d'une procédure non nociceptive, les soins oculaires, mais chez une plus faible proportion de sujets (FC- ↑ chez 28 % des patients; PAS- ↑ chez 64 % des patients; PAD- ↑ chez 47 % des patients). Cependant, l'étude ne mentionne pas l'ampleur de ces variations du statut hémodynamique. Il est donc difficile de tirer une conclusion suite à cette étude.

Payen et collaborateurs (2001) ont également étudié les variations des signes vitaux (SV) pendant une stimulation nociceptive (mobilisation ou succion endotrachéale) en comparaison avec une stimulation jugée non nociceptive soit le changement de pansement de voie centrale ou l'installation de bas de compression (12). Ils ont noté une augmentation significative de la pression artérielle moyenne (PAM) (\uparrow 5 mmHg, $p < 0,05$) et de la FC (\uparrow de 4 battements par minute, $p < 0,05$) dans le groupe subissant les procédures nociceptives (12). Cependant, contrairement aux résultats obtenus par Young et collaborateurs (18), ils n'ont noté aucun changement significatif de ces mêmes paramètres durant les procédures non nociceptives. Ils ont également démontré l'absence de corrélation entre les changements de SV et les scores de l'échelle comportementale de la douleur mesurée par le BPS (*Behavior Pain Scale*) ($r^2 < 0,10$), suggérant ainsi que la douleur n'était pas responsable des changements dans les SV (12).

Gélinas et Johnston (2007) ont obtenu des résultats similaires dans une étude observationnelle à devis croisé (21). Les auteurs ont démontré que les SV étaient significativement plus élevés pendant une mobilisation (procédure jugée nociceptive), que lors de la prise de pression artérielle non invasive (PNI) (procédure jugée non

nociceptive). Il est important de noter qu'il demeure questionnable de considérer l'utilisation de la PNI en tant que procédure neutre, car plus récemment, certains auteurs ont considéré la prise de la PNI comme une stimulation nociceptive suffisante pour déclencher le système de contrôle inhibiteur diffus nociceptif (25). Néanmoins, elles ont constaté, tant chez les patients conscients qu'inconscients, que les augmentations de PAM, de FC, et de rythme respiratoire (FR) étaient significativement plus importantes lors de la mobilisation ($p < 0,001$) que lors de la prise de PNI (PAM= $\uparrow 12\%$ vs 3% ; FC= $\uparrow 8\%$ vs 2% ; FR= $\uparrow 29\%$ vs 5%) (21). De plus, tout comme l'étude de Payen et collaborateurs (12), cette étude a démontré que lors d'une stimulation nociceptive, la corrélation entre les variations des mesures physiologiques et l'évaluation subjective du patient n'était pas suffisante pour conclure que les SV peuvent prédire la présence ou l'absence de douleur (21).

De leur côté, dans une étude descriptive à mesures répétées intra sujet, Li et collaborateurs (2009) ont également comparé les mesures physiologiques durant une mobilisation ou une succion endotrachéale avec les mesures physiologiques au moment d'une procédure non nociceptive soit le toucher léger au niveau des épaules et des pieds (22). Ils ont constaté une augmentation significative de la FC de 5% ($p = 0,03$) et du diamètre des pupilles de 16% ($p < 0.001$) au moment de la procédure douloureuse. Cependant, ils n'ont noté aucune différence significative des autres paramètres (PAS, PAD et PAM) lors de ces mêmes procédures nociceptives (22).

Gélinas et Arbour (2009) ont conduit une étude descriptive corrélationnelle dans laquelle ils ont voulu comparer les mesures physiologiques à trois différents temps de mesure : au

repos (P1), pendant une procédure clinique douloureuse, soit la mobilisation avec ou sans succion endotrachéale (P2) et à la suite de ces procédures cliniques (P3) (17). Elles rapportent une augmentation significative entre le repos (P1) et la procédure nociceptive (P2) ($p \leq 0,005$) et une réduction significative entre la procédure nociceptive (P2) et le repos à la suite de la procédure nociceptive (P3) ($p \leq 0,005$). De plus, une différence significative a été rapportée au niveau des variations de la PAM durant les procédures entre les patients inconscients et conscients. Elles indiquent que les SV peuvent aussi varier en fonction de l'état de conscience. Les auteurs de cette étude ont également examiné la relation entre les mesures physiologiques et l'évaluation subjective du patient. Elles ont constaté une relation significative entre les SV et l'évaluation subjective de la douleur rapportée par les patients, uniquement pendant la transition entre la procédure nociceptive et le repos post-procédure (P2-P3). Ces résultats sont similaires à ceux obtenus dans les études mentionnées précédemment qui démontrent que les modifications de SV au moment d'une procédure nociceptive ne sont pas spécifiques à la douleur (12,21).

Gélinas et Arbour (2010) ont poursuivi l'investigation de la relation entre la douleur et les SV dans une étude observationnelle intra sujet à mesures répétées, qui examinait les SV lors d'une mobilisation suivie d'une succion endotrachéale (23). Elles ont encore une fois constaté une augmentation significative des SV (PAM, FC, FR) durant les procédures nociceptives. Contrairement aux résultats obtenus par Gélinas et Arbour (17), mais tout comme ceux de Gélinas et Johnston (21), les changements significatifs durant la procédure nociceptive ont été obtenus chez les patients conscients uniquement. De plus, le

seul SV affichant une relation significative avec l'évaluation subjective de la douleur était le FR ($p = 0,041$) (23).

Plus récemment, dans une étude observationnelle intra sujet à mesures répétées, Gélinas et collaborateurs (2011) ont obtenu des résultats opposés à ce qui a été relevé jusqu'à présent. Ils ont démontré qu'il n'y avait aucune variation significative des SV (FC et PAM) durant une mobilisation ou une succion endotrachéale, chez des patients sous sédation et ventilés mécaniquement. En fait, les mesures physiologiques sont demeurées relativement stables lorsqu'ils ont comparé les valeurs au repos avec celles obtenues lors de la mobilisation (\uparrow PAM < 5 mmHg; \uparrow FC < 3 bpm) (24).

En résumé, ces études démontrent que les SV peuvent, soit demeurés stables durant des procédures nociceptives étudiées, augmenter autant lors de procédures nociceptives (22,24) que des procédures non nociceptives (18) ou augmenter davantage lors de procédures nociceptives lorsque comparé à des procédures non nociceptives (12,17,21-23). Inexplicablement, certaines études ont démontré une corrélation entre les variations de certaines mesures physiologiques au moment d'une procédure nociceptive et l'évaluation subjective de la douleur effectuée par le patient (17,22,23) alors que d'autres études ne démontrent pas cette corrélation (12,21).

Certaines études ont émis des hypothèses pouvant expliquer cette divergence de résultats. D'abord, plusieurs facteurs peuvent influencer significativement les SV au moment d'une procédure nociceptive, notamment l'état de conscience du patient (17), l'état ventilatoire (23) et le diagnostic médical (17,23). Également, les variations des mesures

physiologiques ne sont pas spécifiques à la douleur, car elles peuvent être associées à des facteurs de stress telle l'hypothermie, ou encore aux effets secondaires d'une médication (ex. : sédatifs, opioïdes, agents vasoactifs) (12,21,22). À noter que ces situations sont très fréquentes à l'USI. De plus, une absence de variation de ces mesures ne signifie pas nécessairement l'absence de douleur (24). En conséquence, les mesures physiologiques peuvent servir d'indice pour détecter la douleur et ainsi initier l'évaluation de celle-ci avec une échelle de douleur validée, mais il n'est pas recommandé de se fier aux SV pour ajuster le niveau d'analgésie, particulièrement chez les patients ventilés mécaniquement (17,18,21-24). Ces lacunes au niveau de la sensibilité et la spécificité à la douleur des SV limitent grandement leur utilisation dans l'évaluation de la douleur, ce qui justifie l'exploration d'autres mesures objectives plus spécifiques à la douleur.

Tableau 1 – Études sur les mesures physiologiques dans l'évaluation de la douleur à l'USI

| Auteur principal | Population | Objectifs | Variables | Résultats |
|----------------------------|--|--|--------------------------|---|
| Young <i>et al.</i> (2006) | n=44 Diagnostics variables Ventilés mécaniquement Hémodynamiquement stable | Déterminer la validité et fidélité des mesures physiologiques dans l'évaluation de la douleur pendant deux procédures de routine: mobilisation (procédure nociceptive) et soins oculaires avec une solution saline (procédure non nociceptive). | FC PAS PAD | Les SV (FC, PAS, PAD) ↑ autant lors des procédures nociceptives que lors des procédures non nociceptives. |
| Payen <i>et al.</i> (2001) | n=30 Trauma et postopératoire Ventilés mécaniquement Sous sédation et recevant de l'analgésie | Comparer les SV pendant des stimulations nociceptives (mobilisation ou succion endotrachéale) avec des stimulations non nociceptives (changement de pansement de voie centrale ou installation de bas de compression). Déterminer la relation entre les mesures physiologiques et | PAM FC | La PAM et la FC ↑ significativement pendant les procédures nociceptives. Pas de changement significatif des SV (PAM et FC) pendant les procédures non nociceptives. Pas de corrélation entre les changements de SV (PAM et FC) pendant les procédures nociceptives et score du BPS (échelle |

| Auteur principal | Population | Objectifs | Variables | Résultats |
|----------------------------|---|---|---|---|
| | | l'observation comportementale pendant les procédures nociceptives. | | comportementale de la douleur). |
| Gélinas et Johnston (2007) | n=55 Diagnostics variables Ventilés mécaniquement 30 patients conscients 25 patients inconscients | Comparer les mesures physiologiques (FC, PA, FR, saturation) pendant une procédure nociceptive (la mobilisation) et la prise de PNI (procédure non nociceptive). Déterminer la relation entre les mesures physiologiques et l'évaluation subjective pendant une procédure nociceptive. | FC PAM FR | Les SV (FC, PA, FR et saturation) ↑ significativement pendant la mobilisation en à la prise de PNI. Absence de corrélation entre l'évaluation subjective et les variations des SV (FC, PA, FR et saturation) pendant la procédure nociceptive. |
| Li <i>et al.</i> (2009) | n=48 Postchirurgie cardiaque Ventilés mécaniquement Sous sédation | Comparer les mesures physiologiques (FC, PA, diamètre des pupilles) pendant une procédure nociceptive (mobilisation ou succion endotrachéale) et une procédure non nociceptive (toucher léger au niveau des | FC PAS PAD PAM Diamètre des | La FC et la diamètre des pupilles ↑ significativement pendant la procédure nociceptive en comparaison avec la procédure non nociceptive. Pas de changements significatifs des PAS, PAD, |

| Auteur principal | Population | Objectifs | Variables | Résultats |
|--------------------------|---|---|--|---|
| | | épaules et des pieds). | pupilles | PAM. |
| Gélinas et Arbour (2009) | <p>n=257</p> <p>Diagnostics variables</p> <p>Ventilés mécaniquement</p> <p>144 patients conscients</p> <p>113 patients inconscients</p> | <p>Décrire les mesures physiologiques à 3 moments:</p> <p>-Repos (P1)</p> <p>-Procédure nociceptive (mobilisation avec ou sans succion endotrachéale) (P2)</p> <p>-Repos post-procédure (P3)</p> <p>Déterminer la relation entre les comportements, les mesures physiologiques et l'évaluation subjective du patient pendant une procédure nociceptive.</p> | <p>PAM</p> <p>FC</p> <p>FR</p> | <p>Les SV (PAM, FC et FR) ↑ significativement pendant la procédure nociceptive en comparaison avec l'état de repos.</p> <p>Relation significative entre les mesures physiologiques et l'évaluation subjective seulement entre P2 et P3.</p> |
| Gélinas et Arbour (2010) | <p>n=105</p> <p>Post chirurgie cardiaque</p> <p>Ventilés mécaniquement</p> | <p>Déterminer la validité des SV pour évaluer la douleur pendant une procédure nociceptive (positionnement suivi de succion endotrachéale).</p> <p>Déterminer la relation entre les</p> | <p>PAM</p> <p>FC</p> <p>FR</p> <p>FC</p> | <p>Les SV (PAM, FC, FR, CO2) ↑ significativement pendant la procédure nociceptive.</p> |

| Auteur principal | Population | Objectifs | Variables | Résultats |
|------------------------------|--|--|---------------|--|
| | <u>Observations:</u> 33 chez patients inconscients 99 chez patients conscients 105 après l'extubation | mesures physiologiques et l'évaluation subjective pendant les procédures nociceptives. | CO2 | Le seul SV à fluctuer en fonction de l'évaluation subjective de la douleur est le RR. |
| Gélinas <i>et al.</i> (2011) | n= 9 Diagnostics variables Ventilés mécaniquement Sous sédation | Observer les SV (FC, PAM) au repos et pendant deux procédures nociceptives (mobilisation et aspiration endotrachéale). | FC PAM | Les SV (FC et PAM) ne change pas significativement pendant les procédures nociceptives en comparaison avec les valeurs au repos. |

Abréviations: CO2- Dioxide de carbone, FC-Fréquence cardiaque, FR-Fréquence respiratoire, n= nombre de sujets, PAD- Pression artérielle diastolique, PAM- Pression artérielle moyenne, PAS- Pression artérielle systolique, PNI- Pression non invasive, SV- Signes vitaux. USI- Unité de soins intensifs

3.2 Nouvelles avenues dans la détection de la douleur

Ainsi, en raison des limites associées à l'utilisation des mesures physiologiques dans l'évaluation de la douleur à l'USI adulte, d'autres stratégies chez une clientèle incapable de communiquer verbalement sont en investigation. Comme l'intégration de la douleur se fait par le biais de différents centres corticaux, des auteurs ont exploré l'utilisation de l'activité corticale pour détecter la présence de douleur chez ces patients (26,27). Il existe actuellement deux méthodes permettant de mesurer cette activité, soit l'indice bispectral, et les mesures d'entropie.

3.2.1 Moniteur de l'indice bispectral (BIS)

Au cours de la dernière décennie, plusieurs études ont démontré la pertinence de l'utilisation de l'indice bispectral (BIS) [BIS Monitor, Covidien Boulder, CO] pour la surveillance du niveau d'anesthésie (28).

L'activité corticale génère des ondes entre 0 et 50 Hz. Le BIS calculé représente la somme pondérée de trois descripteurs tels que décrits à la **Figure 2**. Le BIS est dérivé d'une technologie non invasive qui fournit une valeur composite de l'activité corticale se situant entre 0 (aucune activité corticale) et 100 (complètement éveillé) à l'aide d'électrodes placées au niveau fronto-temporal (**Figure 3**).

| Indice BIS | État | Fréquences | Descripteur |
|------------|---------------------------|------------------------------------|--|
| 100 | Éveillé | Alpha (α) (7,5 – 12,5) | Domaine des fréquences Transformations de FOURIER |
| 80 | État hypnotique Léger | Beta (β) (12,5 – 50,0) | Ratio relatif α / |
| 60 | État hypnotique Modéré | Delta (δ) (1,5 – 3,5) | Domaine bispectral Sync rapide / lent |
| 40 | | | |
| 20 | Assoupissement | Theta (θ) (3,5 – 7,5) | |
| | Suppression corticale | Isoélectrique | Domaine temporel Ratio de suppression (suppressions en rafales) |
| 0 | Silence cortical | | |

FIGURE 2 - Composantes associées à l'indice bispectral (Kelley, 2007)

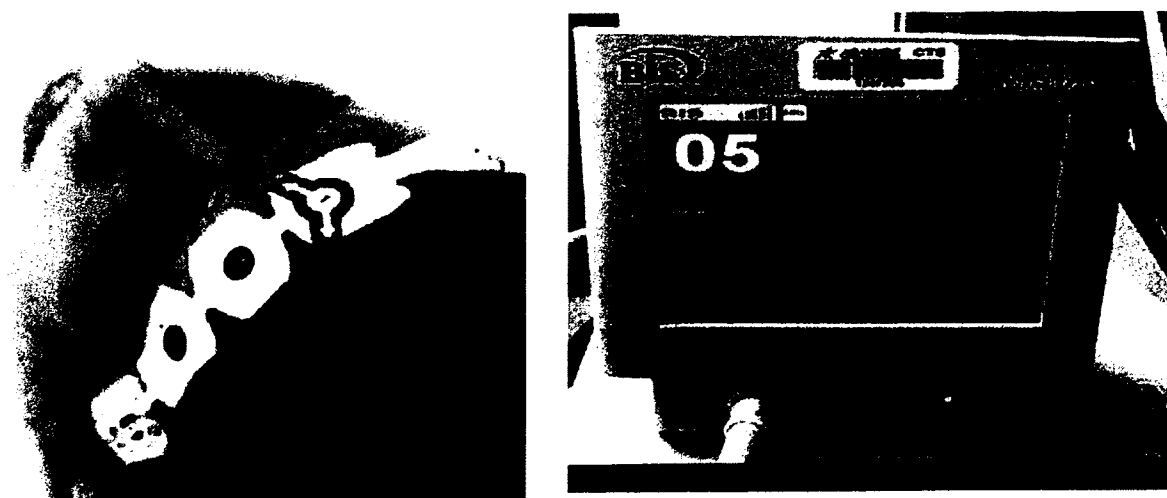


FIGURE 3 - Électrode et moniteur d'indice bispectral

Plusieurs sources d'activité électrique génèrent des ondes telle l'activité EMG des muscles sourciliers. Ces ondes s'expriment de 37 à 300 Hz. Ainsi, entre 37 et 50 Hz, il y a chevauchement de l'activité corticale avec celle de l'EMG, contaminant ainsi le signal capté (**Figure 4**). Puisque le moniteur BIS capte une large gamme d'activité électrique (0 – 300 Hz), l'algorithme interprète une activité électrique à partir de 70 Hz comme une activité non corticale reliée à l'EMG. La puissance de ce signal EMG est affichée au moniteur BIS et elle s'exprime en décibels (dB) (19).

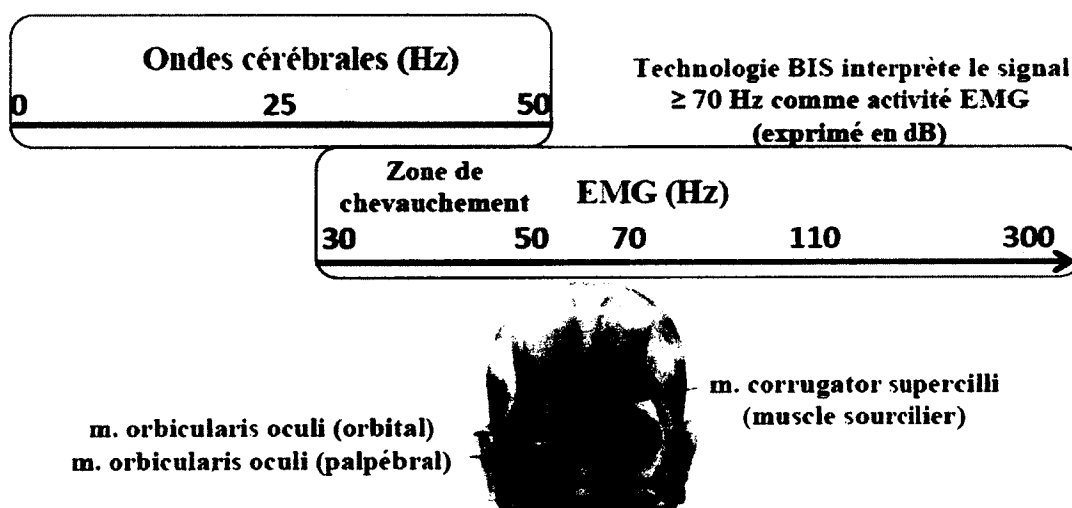


FIGURE 4 - Chevauchement de l'activité corticale et de l'EMG

En anesthésie générale, la fourchette recherchée de l'indice BIS se situe entre 40 – 60 puisqu'elle est gage d'une faible probabilité d'un rappel explicite et d'une réponse à un stimulus (19). Par souci de contrôle de qualité, le moniteur BIS affiche en

permanence une mesure en pourcentage de la qualité du signal capté l'IQS (*Index Quality Signal*) (29).

3.2.2 Moniteur d'entropie

Il existe un autre instrument, le moniteur d'entropie (Datex-Ohmeda Division, Instrumentarium Corp., Helsinki, Finland) basé sur le même principe que le moniteur BIS. Son interprétation se fait par la différence entre deux paramètres : l'état d'entropie (SE-*State entropy*) et la réponse d'entropie (RE-*Response entropy*). Le SE (0,8 à 37 Hz) analyse plus particulièrement les fréquences de l'EEG tandis que le RE (0,8 à 47 Hz) analyse les fréquences de l'EEG et de l'EMG (30).

Des études comparant le moniteur BIS aux mesures d'entropie (30-32) ont démontré que les deux méthodes de monitoring réagissent de la même façon suite à l'administration d'une dose de sédatifs (diminution des valeurs) et à un stimulus nociceptif (augmentation des valeurs). De bons coefficients de corrélation ont été établis entre le BIS et le SE ($r = 0,793$, $p < 0,001$), et entre le BIS et le RE ($r = 0,846$, $p < 0,001$) (31). Ainsi, tout comme le BIS, les mesures d'entropie sont influencées par l'activité EMG et permettent d'objectiver le niveau d'éveil dans les cas de sédation (31,32). La présente revue s'attarde strictement au rôle du moniteur BIS, puisqu'il est plus fréquemment étudié et utilisé que l'entropie dans l'évaluation de la douleur et du niveau d'analgésie.

3.3 Études sur l'indice bispectral (BIS) dans l'évaluation de la douleur et du niveau d'analgésie

Les études sur le BIS ayant mené à son approbation pour la surveillance du niveau de sédation en anesthésie au BO suggèrent que le BIS augmente en réponse à un stimuli nociceptif (33-35). Cette augmentation s'explique, entre autres, par les résultats des études portant sur les expressions faciales propres à la douleur (36-38). En effet, il a été démontré qu'une hausse de l'activité myoélectrique au niveau des muscles du visage, plus particulièrement des muscles corrugateurs du sourcil, serait un bon indicateur de douleur. Les résultats de ces études suggèrent ainsi que le moniteur BIS serait utile dans la détection de la douleur chez la clientèle incapable de communiquer verbalement, puisqu'en plus de mesurer l'activité corticale (EEG), il capte précisément l'activité musculaire (EMG) des muscles corrugateurs sourciliers. Suite à ces constatations, certains chercheurs ont étudié le lien entre des stimuli nociceptifs expérimentaux ou cliniques, divers agents anesthésiques et analgésiques ainsi que les valeurs du BIS. Le **Tableau 2** présente un résumé des principales études portant sur l'utilisation du BIS dans l'évaluation de la douleur et du niveau d'analgésie auprès de patients sous anesthésie générale (30,31,34,39-42). Pour sa part, le **Tableau 3**, présente les études effectuées avec le même objectif, mais à l'USI (22,24,32,43,44).

3.3.1 Études effectuées auprès de patients sous anesthésie générale

Dans une étude expérimentale multicentrique, Sebel et collaborateurs (1997) ont investigué l'utilité du BIS pour guider l'anesthésie en observant la réponse motrice

(mouvements non spécifiques) à l'incision chirurgicale sous différentes conditions pharmacologiques (isoflurane, oxyde nitrique, opioïdes, propofol) (39). Ils ont conclu que le BIS pouvait prédire de façon significative la réponse motrice du patient à l'incision chirurgicale lorsque l'agent anesthésique utilisé était l'isoflurane et le propofol. L'administration de ces agents réduisait les valeurs du BIS (51 ± 19 dans le groupe recevant les anesthésiques vs 66 ± 19 dans le groupe contrôle) ainsi que le mouvement en réponse à l'incision (13 % des sujets du groupe expérimental ont bougé vs 43 % des sujets dans le groupe contrôle) et ces deux variables étaient fortement corrélées. Cependant, le facteur de corrélation (r) entre les valeurs du BIS et le mouvement au moment de l'incision diminue lorsqu'il y a administration d'opioïdes. Les opioïdes contribuent à réduire la réponse motrice à l'incision, mais le BIS ne diminue pas de façon similaire. Cette étude soutient donc davantage l'utilité du BIS pour guider le niveau de sédation, que le niveau d'analgésie, mais ne réfute pas nécessairement cette dernière option. Ces résultats indiquent l'importance de standardiser l'administration d'opioïdes dans les études portant sur le BIS, puisqu'il semble moins sensible à la nociception en présence de ces agents analgésiques. Fait à noter, les auteurs ne font pas mention de l'impact que l'EMG peut avoir sur la valeur de BIS. Certains auteurs précisent toutefois qu'à partir d'une certaine valeur d'EMG, la réponse du BIS est proportionnelle à celle de l'EMG (45-47).

Dans un essai clinique randomisé, Lysakowski et collaborateurs (2001) ont investigué l'effet du propofol en présence de différents opioïdes (fentanyl, sufentanil, réminfentanil et alfentanil) sur le niveau de sédation par l'entremise d'une échelle

comportementale de sédation (OAA/S : *Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale*), le BIS et les variables hémodynamiques (40). Les variations de l'OAA/S ont démontré que l'effet hypnotique du propofol était accentué par les opioïdes, mais contrairement à ce qui était attendu, le BIS est demeuré significativement plus élevé pour l'ensemble des quatre opioïdes ($p < 0,001$) lorsque comparé avec l'administration d'un placebo [rémifentanil= 74,6 (69,9 - 78,2); alfentanil= 74,6 (72,9 - 76,2); fentanyl= 69,5 (67,8 - 71,1); sufentanil= 66,2 (62,6 - 69,1); placebo= 60,5 (58 - 62)]. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus par Sebel et collaborateurs (39) qui ont également constaté une absence de diminution du BIS après l'administration d'opioïdes malgré l'augmentation du niveau de sédation. De plus, les différences des valeurs du BIS entre les groupes d'opioïdes se sont avérées statistiquement significatives et sous-entendent que le sufentanil serait l'opioïde qui réduirait le plus le score du BIS (40). Ces résultats confirment donc la nécessité de standardiser non seulement la dose, mais aussi le type d'opioïde administré dans les études portant sur le BIS.

Ekman et collaborateurs (2004) ont mené une étude descriptive afin d'étudier l'effet d'une augmentation de la concentration cérébrale de sévoflurane, avec et sans stimulation nociceptive (laryngoscopie de 30 secondes), sur les valeurs du BIS (34). Cette étude a révélé que le BIS augmentait de façon significative à la suite d'une stimulation douloureuse (\uparrow chez 20 /21 sujets; \uparrow moyenne de 6,3 \pm 6,6) chez des patients sous anesthésie. Dans le même ordre d'idées, Takamatsu et collaborateurs (2006), à l'aide d'une étude quasi expérimentale utilisant aussi le sévoflurane comme

agent anesthésiant, ont comparé le BIS à l'entropie lors de stimulations nociceptives électriques d'intensités variées (30). Tout comme Ekman et collaborateurs (34), ils ont démontré qu'en augmentant la concentration alvéolaire minimale (MAC) de sévoflurane, le BIS et l'entropie diminuaient de façon significative (30). Il est à noter que la MAC sert à quantifier l'efficacité des anesthésiques volatiles. Par exemple, à 1,0 de MAC d'un anesthésiant inhalé, 50 % des sujets n'auront pas de réaction motrice à l'incision chirurgicale. Dans cette même étude, on dénote également une augmentation significative du BIS lorsque l'intensité des stimulations électriques augmente (20, 40, 60 et 80 mA) et ce, seulement au niveau de MAC le plus faible étudié, soit 1,3. Ainsi, plus la sédation est profonde, moins le BIS varie suite aux stimulations électriques. Cependant, il n'a pas été déterminé si ces variations au BIS étaient dues à un niveau d'analgésie inadéquat ou à un niveau de sédation insuffisant (30). De plus, les calculs de probabilité de prédiction démontrent que le BIS est incapable de distinguer les différentes intensités de stimulation nociceptives et ce, peu importe la concentration d'agents anesthésiques [MAC 1,3 = 0,732 (0,036); MAC 1,7 = 0,591 (0,047); MAC 2,1 = 0,665 (0,035); MAC 2,5 = 0,585 (0,049)].

Dans une étude prospective observationnelle effectuée auprès de 14 sujets sous anesthésie générale, Dierckens et collaborateurs (2007) ont comparé les variations du BIS et des mesures d'entropie à la suite de stimulations nociceptives (incision chirurgicale, mise en place d'écarteurs, nettoyage et fermeture de plaie) (31). Ils ont rapporté une bonne corrélation entre le BIS et les mesures d'entropie pour le monitoring du niveau d'anesthésie avec et sans stimulations nociceptives (BIS et SE [r

= 0,793 ($p < 0,001$)); BIS et RE [$r = 0,846$ ($p < 0,001$)); RE et SE [$r = 0,988$ ($p < 0,001$))] (31). Durant chaque stimulation, les valeurs du BIS ont augmenté, mais pas de façon statistiquement significative. Des analyses de sensibilité et de spécificité ont également été réalisées (courbe ROC), comparant le RE et le SE pour prédire la présence de douleur avec un BIS entre 40-60. L'aire sous la courbe du RE était de 0,709 +/- 0,46 (Se 88 %, Sp 57 %), et celle du SE était de 0,688 +/- 0,47 (Se 86 %, Sp 55 %). Les valeurs seuils du BIS étaient respectivement de 47 pour le SE et de 49 pour le RE. Cependant, ces résultats sont limités, considérant la mesure utilisée par les auteurs pour identifier la douleur, soit une variation de 20 % de la pression artérielle moyenne ou de la FC chez le patient, qui n'est ni une mesure étalon, ni une mesure spécifique à la douleur (31).

Sandin et collaborateurs (2008) ont testé, avec une étude quasi expérimentale, l'effet de stimulations nociceptives à différentes concentrations alvéolaires minimales (MAC) de sévoflurane (agent anesthésique) sur des sujets sains (42). Les résultats de leur étude démontrent une augmentation significative du BIS à 1,0 MAC de sévoflurane suite à deux stimulations nociceptives, soit avec un stimulateur électrique transcutané (TENS) réglé à 60 mA/50 Hz/0.25 ms durant 5 secondes ou lors de l'immersion de la main et du poignet dans l'eau froide (1,5-2,0 °C) pendant 30 secondes. Au moment de la stimulation avec le TENS, le BIS est passé de 31,3 à 37,2 ($p < 0,03$). Lors de l'immersion le BIS, est passé de 31,1 à 34,9, ($p < 0,005$) (42). Cependant, en lien avec les résultats obtenus par Takamatsu et collaborateurs (30), aucun changement des valeurs du BIS n'a été observé pendant les stimulations douloureuses lorsque le niveau

de sédation était plus élevé, soit à 1,5 et à 2,0 de MAC. De plus, aucune comparaison n'a été faite avec d'autres agents anesthésiques. Cela aurait été intéressant puisque d'autres études rapportent que l'agent anesthésique utilisé peut aussi faire varier la réponse du BIS (43). Néanmoins, sachant qu'un niveau de MAC supérieur à 1,3 semble réduire la sensibilité du BIS (34), il est important de viser un niveau d'anesthésie entre 1,0 de MAC (42) et 1,3 de MAC (34) dans toute étude visant à valider l'efficacité du BIS à détecter un stimulus nociceptif.

Finalement, dans un essai clinique randomisé à double aveugle réalisée auprès des adultes sous anesthésie, Hans et collaborateurs (41) ont évalué l'effet du rocuronium, un bloqueur neuromusculaire (BNM), sur le BIS. Les valeurs du BIS étaient recueillies au repos, lors d'une stimulation nociceptive (laryngoscopie d'une durée de 20 secondes), puis à une, deux et trois minutes post-stimulation nociceptive. Tel que démontré par l'étude de Vivien et collaborateurs (44), une diminution du BIS était attendue suite à l'administration du BNM. Cependant, aucune différence significative au niveau du BIS lors de la stimulation douloureuse n'a été relevée entre le groupe recevant du rocuronium et le groupe recevant une solution saline (41). Néanmoins, les deux groupes ont démontré une augmentation significative du BIS à la suite de la stimulation nociceptive. Les auteurs suggèrent que l'effet du rocuronium sur les valeurs BIS serait moindre à un niveau de sédation plus élevé, et que le niveau de sédation choisi ainsi que le manque de puissance de leur étude soit responsable de l'absence de détection de l'effet des BNM sur le BIS. Nous notons aussi qu'il n'est pas mention de l'EMG, alors que le principal effet des BNM est de supprimer l'activité

musculaire; comme, ceux-ci affectent l'EMG du muscle sourcilier, la valeur BIS est directement affectée.

En résumé, ces études effectuées dans un contexte d'anesthésie générale au BO révèlent que les stimulations nociceptives semblent augmenter la valeur du BIS. De plus, les résultats de ces études suggèrent des variables à considérer dans la méthode de toute étude portant sur le BIS, notamment l'importance de standardiser l'administration d'opioïdes et de cibler un MAC de sévoflurane entre 1,0 et 1,3. Malheureusement, la généralisation de ces résultats auprès de la clientèle à l'USI est limitée considérant que les études ont généralement été menées dans un contexte contrôlé, auprès d'une clientèle en bonne santé (ASA I et II) et étant sous anesthésie générale. De plus, sachant que le BIS mesure l'activité corticale, il semble logique que la réaction à un stimulus nociceptif soit atténuée lorsque l'activité corticale est faible, due à une sédation profonde. Alors, nous pouvons croire que la réaction pourrait être plus importante à l'USI, où le niveau de sédation est généralement moindre.

3.3.2 Études effectuées à l'USI

L'utilisation du BIS en soins intensifs peut soulever certaines questions qui n'ont pas encore été répertoriées dans les écrits. Un point central provient du fait que l'algorithme indiquant les scores BIS associés à différents niveaux de sédation, déterminé auprès des patients sous anesthésie générale, est également utilisé aux soins intensifs, bien que les deux contextes cliniques soient distincts. Quelques études

portant sur le BIS dans l'évaluation de la douleur ont été effectuées spécifiquement à l'USI auprès de patients sous sédation et ventilés mécaniquement. D'abord, Brocas et collaborateurs (2002) ont mené une étude pilote afin de mesurer l'effet d'une dose d'opioïde (alfentanil) sur les variations du BIS lors d'une stimulation nociceptive (suction endotrachéale) (43). Chaque sujet était son propre contrôle, et a subi une suction endotrachéale, d'abord sans administration d'opioïde (condition A), puis à la suite de l'administration d'un bolus d'alfentanil (condition B). Débutant avec des valeurs de base respectives de 61 ± 8 et de 59 ± 7 , le BIS s'est avéré significativement plus élevé à la suite de la suction endotrachéale lorsque le patient n'était soulagé avec des opiacées [88 ± 14 vs 65 ± 9 ($p = 0,02$)] (43). En effet, l'administration d'opioïde semble avoir inhibé l'augmentation du BIS observée dans la première condition, et ce, sans changement du score de sédation de Ramsay, contrairement aux résultats obtenus par Sebel et collaborateurs (39) et Lysakowski et collaborateurs (40). Rappelons que dans ces deux études, l'administration d'opioïdes n'a pas affecté les valeurs du BIS. Néanmoins, ces résultats suggèrent que les hautes valeurs du BIS lors de la première condition étaient reliées à une réponse nociceptive. Bien qu'il y ait plusieurs limites à cette étude, notamment la petite taille d'échantillon ($n = 11$) et l'hétérogénéité de la population, les résultats suggèrent que le BIS soit sensible à des stimuli nociceptifs fréquents à l'USI (43).

Dans une étude prospective observationnelle, Vivien et ses collègues (2003) ont étudié la réponse du BIS à la suite de l'administration d'un BNM et ont révélé des diminutions significatives de cette valeur (de 67 ± 19 à 43 ± 10 , $p < 0,001$) et de

l'EMG (passant de 37 ± 9 à 27 ± 3 , $p < 0,001$) (44). Ainsi, bien que les objectifs de cette étude fussent similaires à ceux de l'étude de Hans et ses collègues (41) en anesthésie, les résultats sont divergents. Toutefois considérant que les sujets de l'étude de Vivien n'étaient pas sous anesthésie générale, ces différences appuient l'hypothèse de Hans qui affirmait que le niveau de sédation pouvait influencer la réponse du BIS à l'administration d'un BNM. L'étude de Vivien ne s'est pas attardée à la variation du BIS en fonction d'une stimulation nociceptive en présence de BNM et ainsi, ces résultats apportent peu d'informations pertinentes sur le BIS en tant qu'outil d'évaluation de la douleur à l'USI.

Dans une étude descriptive, à mesures répétées intra sujet, Li et collaborateurs (22) ont comparé les variations de l'activité corticale à l'aide du BIS lors d'une procédure nociceptive (la succion endotrachéale) et une procédure non nociceptive (toucher léger au niveau des épaules et des pieds). Avec une augmentation de 10 % de sa valeur de base, le BIS s'est avéré significativement plus élevé durant la procédure nociceptive que durant la procédure non nociceptive ($p = 0,03$) (22). De la même façon, dans une étude observationnelle à l'USI, Haenggi et collaborateurs (32) ont observé que les valeurs du BIS étaient significativement plus élevées à la suite d'une succion endotrachéale sans médication analgésique, qu'avec une médication analgésique ($p < 0,05$). Par contre, aucun pattern précis dans ces mesures n'a permis de déterminer la dose de médicaments à administrer avant une manœuvre potentiellement douloureuse (32).

Finalement, dans une étude pilote observationnelle intra sujet à mesures répétées, Gélinas et collaborateurs (2011) ont constaté une augmentation significative du BIS lors de deux procédures douloureuses [mobilisation = \uparrow de 12,34 ($p < 0,001$); succion endotrachéale = \uparrow de 10,51 ($p < 0,001$)] (24). Les auteurs ont aussi constaté une absence de corrélation entre le score du *Critical-Care Pain Observation Tool* (CPOT) et le BIS pendant les procédures douloureuses, démontrant que le BIS pourrait être plus sensible à la douleur que les paramètres comportementaux.

En résumé, ces études effectuées à l'USI suggèrent que le BIS augmente significativement lors de procédures nociceptives de routine à l'USI, et la plupart démontrent qu'une médication analgésique vient contrer cette augmentation. Ceci justifie donc la poursuite de l'étude de la validité du moniteur BIS dans l'évaluation de la douleur à l'USI, mais en incorporant la valeur de l'EMG dans l'analyse et l'interprétation de ces mesures physiologiques.

Tableau 2 - Études sur Moniteur BIS en anesthésie

| Auteur principal | Population | Objectifs | Moniteur BIS | Résultats |
|---------------------------------|---|--|---------------------|---|
| Sebel <i>et al.</i> , 1997 | <p>n=300</p> <p>(GO : 146; GT : 154)</p> <p>ASA I-III</p> <p>Chirurgie élective non crânienne</p> <p>Nécessitant une incision chirurgicale \geq 1 pouce</p> | <p>Étudier l'utilité du BIS pour guider l'anesthésie en observant la réponse motrice à l'incision chirurgicale sous différentes conditions (isoflurane, opioïdes, propofol).</p> | Version 1.1 | <p>Le BIS prédit de façon significative la réponse du patient à l'incision chirurgicale, mais son utilité dépend de l'agent anesthésique primaire utilisé.</p> <p>L'administration d'opioïdes \uparrow le niveau de sédation, mais \uparrow aussi le BIS.</p> |
| Lysakowski <i>et al.</i> , 2001 | <p>n=75</p> <p>(GE : 60; GT : 15)</p> <p>ASA I-II</p> <p>Chirurgie élective sous anesthésie générale</p> <p>Divisés en 5 groupes de 15 personnes recevant soit du propofol et soit un placebo, ou</p> | <p>Déterminer l'effet du propofol en présence de différents opioïdes sur le niveau de sédation via une échelle comportementale de sédation et le BIS.</p> | Version 1.1 | <p>L'effet hypnotique du propofol est accentué par les opioïdes (agonistes μ).</p> <p>L'utilisation d'opioïdes \uparrow la sédation.</p> <p>Le BIS reste significativement plus élevé dans tous les groupes d'opioïdes en comparaison avec le groupe contrôle.</p> <p>La variation du BIS dépend de l'opioïde administré.</p> |

| Auteur principal | Population | Objectifs | Moniteur BIS | Résultats |
|--------------------------------|--|---|--------------|---|
| | un des opioïdes suivants : -Fentanyl -Sufentanil -Rémifentanil -Alfentanil | | | |
| Ekman <i>et al.</i> , 2004 | n=21 ASA I Chirurgie élective du genou sous anesthésie générale | Exposer l'effet d'une augmentation de la concentration cérébrale de sévoflurane (1,3; 1,7; 2,1; 2.5), avec et sans stimulation nociceptive (laryngoscopie 30 s) sur le BIS. | Version 4.0 | Le BIS ↑ significativement suite à une stimulation nociceptive. En doublant la concentration de sévoflurane le BIS ↓ significativement, mais les variations en fonction des stimuli nociceptifs ne sont pas affectées. |
| Takamatsu <i>et al.</i> , 2006 | n=40 ASA I-II Chirurgie gynécologique élective | Mesurer la validité du BIS et des mesures d'entropie pour estimer la nociception (stimulus électrique de 20, 40, 60, et 80 mA) durant une | Version 3.12 | Le BIS ↑ significativement lorsque l'intensité du stimulus nociceptif est ↑ avec sévoflurane à un MAC de 1,3. Aucune variable (BIS, RE, SE, RE-SE) ne |

| Auteur principal | Population | Objectifs | Moniteur BIS | Résultats |
|--------------------------------|--|---|--------------|---|
| | | anesthésie au sévoflurane. | | prédit l'intensité du stimulus. |
| Dierckens <i>et al.</i> , 2007 | n=14 ASA I-II Chirurgie intestinale par laparotomie sous anesthésie générale | Comparer le BIS avec l'entropie pour monitorer la profondeur de l'anesthésie. Étudier les variations du BIS et des mesures d'entropies suite à des stimulations nociceptives (incision, mise en place d'écarteurs, nettoyage et fermeture de plaie). | n.d. | Bonne corrélation entre le BIS et les mesures d'entropie pour monitorer le niveau d'anesthésie avec et sans stimulations nociceptives Le BIS a tendance à ↑ lors des stimulations nociceptives, mais aucune variation n'est significative. |
| Sandin <i>et al.</i> , 2008 | n=10 ASA I-II Volontaires sains, non-fumeurs Anesthésie générale | Comparer les variations du BIS lors de deux stimulations nociceptives: TENS et immersion du bras dans l'eau froide. | Version XP | Le BIS ↑ significativement lors d'une stimulation nociceptive avec sévoflurane $\leq 1,0$ MAC. Le MAC influence la variation du BIS durant une stimulation nociceptive. |
| Hans <i>et al.</i> , 2006 | n=25 (GE : 13; GT : 12) | Évaluer l'effet du rocuronium (BNM) sur le BIS lors d'une stimulation nociceptive (laryngoscopie pendant 20 | Version 4.0 | L'administration de rocuronium (BNM) n'affecte pas les scores du BIS lorsque le sujet est sous anesthésie générale. |

| Auteur principal | Population | Objectifs | Moniteur BIS | Résultats |
|------------------|---|------------|--------------|--|
| | ASA I-II Chirurgie élective sous anesthésie générale | secondes). | | La stimulation nociceptive (laryngoscopie) ↑ les scores du BIS avec et sans BNM. |

Abréviations : ASA-American Society of Anesthesiologists Physical Classification Score, BIS- Score de l'indice bispectral, BNM- Bloqueurs neuromusculaires, BO- Bloc opératoire, GE-Groupe expérimental, GO-Groupe observé, GT- Groupe témoin, mA, Milliampère, MAC-Concentration alvéolaire minimale (Minimal Alveolar concentration), Moniteur BIS- Moniteur de l'indice bispectral, n- Nombre de sujets, n.d.- Non disponible, RE-Réponse d'entropie (Response Entropy), SE-État d'entropie (State Entropy), TENS- Stimulateur électrique transcutané, ↑- Augmentation, ↓- Diminution

Tableau 3 - Études sur Moniteur BIS à l'USI

| Auteur principal | Population | Objectifs | Moniteur BIS | Résultats |
|-----------------------------|--|--|-------------------------------|---|
| Brocas <i>et al.</i> , 2002 | GO : 11 Sous sédation Ventilés mécaniquement | Évaluer l'impact d'une dose d'alfentanil sur le BIS durant une procédure nociceptive (suction endotrachéale). | Version 3.03 | Le BIS ↑ de significativement durant une suction endotrachéale sans opioïdes, et demeure plus élevée qu'avec l'administration d'alfentanil. |
| Vivien <i>et al.</i> , 2003 | n=45 Diagnostics variables (postopératoire et trauma) Sédationnés avec SAS à 1 Ventilés mécaniquement | Déterminer l'ampleur de la diminution du BIS suite à l'administration de BNM | Version 2.1 Version XP | Le BIS et l'EMG ↓ significativement suite à l'administration d'un BNM. |
| Li <i>et al.</i> , 2009 | n=48 Postchirurgie cardiaque Sous sédation Ventilés mécaniquement | Comparer le BIS durant une procédure nociceptive (mobilisation ou suction endotrachéale) et non nociceptive (toucher léger au niveau des épaules et des pieds) | Version XP | Le BIS ↑ significativement durant une procédure nociceptive. |

| Auteur principal | Population | Objectifs | Moniteur BIS | Résultats |
|------------------------------|--|---|--------------|--|
| Haenggi <i>et al.</i> , 2008 | n=44 Diagnostics variables (sans dysfonction cérébrale) Ventilés mécaniquement | Évaluer l'utilité du BIS pour prédire la réponse à la médication sédatrice et analgésique pendant une procédure douloureuse (suction intratrachéale). | n.d. | Le BIS ↑ davantage suite à un stimulus nociceptif sans médication analgésique qu'avec une médication analgésique. Aucun pattern précis ne permet de déterminer la dose de médicaments à administrer avant une manœuvre potentiellement douloureuse. |
| Gélinas <i>et al.</i> , 2011 | n=9 Diagnostics variables | Décrire les valeurs du BIS au repos et durant deux procédures nociceptives (mobilisation et suction endotrachéale). | Version 3.20 | Le BIS ↑ significativement durant les deux procédures nociceptives. Absence de corrélation entre le score du CPOT et du BIS pendant les procédures douloureuses. |

Abréviations : BIS-Score de l'indice bispectral, BNM- Bloqueurs neuromusculaires, CPOT- Critical-Care Pain Observation Tool, EMG- Électromyogramme, BO- Bloc opératoire, n.d.- non disponible, ↑- Augmentation, ↓- Diminution

4. Conclusion

L'évaluation de la douleur auprès de la clientèle incapable de communiquer verbalement à l'USI demeure un défi important pour tout clinicien. L'utilisation d'une mesure objective valide pouvant détecter, voire même quantifier, la douleur serait grandement utile afin d'ajuster le niveau d'analgésie des patients. Le moniteur BIS est un outil prometteur, actuellement en investigation. Plusieurs études ont été menées sur la pertinence de son utilisation dans l'évaluation de la douleur auprès d'une clientèle incapable de communiquer verbalement. Toutefois, les évidences scientifiques manquent encore pour conclure à la validité du BIS dans l'évaluation de la douleur. La plupart des études arrivent à la conclusion qu'une stimulation nociceptive amène une augmentation significative du BIS. Il reste néanmoins à démontrer si cette augmentation est spécifique à la nociception. Une faiblesse majeure des études conduites à l'USI est l'absence d'analyses corrélationnelles entre les résultats du BIS et de l'EMG. Cette lacune fait en sorte qu'aucune de ces études ne propose une méthode concrète pour utiliser ces données en contexte clinique. Ces études révèlent cependant l'importance de contrôler certains facteurs dans les recherches sur le sujet, notamment l'administration de certains médicaments, tels les agents anesthésiques, les opioïdes et les BNM. Une piste particulièrement intéressante a été soulevée par Arbour et collaborateurs (2009), qui ont remarqué que l'interférence EMG est plus élevée chez les femmes que chez les hommes dans une étude regroupant 40 sujets (21 hommes et 19 femmes) avec une moyenne d'âge de 62 ans (48). Cette observation pourrait indiquer une potentielle influence du sexe sur la variabilité des résultats.

Cette observation pourrait aussi conduire vers des protocoles d'interprétation du BIS en fonction de la valeur EMG. Comme le contexte clinique de l'USI est très différent de celui de l'anesthésie, nous devons aussi questionner l'algorithme actuel du BIS pour cette clientèle si nous voulons un outil adapté à la sédation profonde et le contrôle de la douleur chez les patients non communicatifs.

Ainsi, des études subséquentes seront nécessaires dans un milieu permettant le contrôle de plusieurs variables potentiellement confondantes, tel que le bloc opératoire, d'abord pour démontrer clairement la spécificité du BIS à détecter un stimulus nociceptif, ensuite pour déterminer si cette propriété est suffisamment significative au plan clinique pour appuyer la pertinence de son utilisation dans l'ajustement du niveau d'analgésie à l'USI.

Conflit d'intérêts : aucun

Références

- (1) Sessler C, Grap M, Ramsay M. Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. *Crit Care* 2008;12 Suppl 3:s2-s13.
- (2) Turk D, Melzack R. Handook of pain assessment, 3rd Ed. 2011.
- (3) Pasero C. Pain in the critically ill patient. *Journal of PerAnesthesia nursing* 2003;18(6):422-425.
- (4) Apfelbaum J, Chen C, Mehta S, Gan T. Postoperative Pain Experience: Results from a National Survey Suggest Postoperative Pain Continues to be Undermanaged. *Anesthesia and Analgesia* 2002;97(2):534-540.
- (5) Dunwoody C, Krenzischeck D, Pasero C, Rathmell J, Polomano R. Assessment, Physiological Monitoring, and Consequences of Inadequately Treated Acute Pain. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 2008;23(1A):s15-s27.
- (6) Garcia Lizanna F, Perez Bota D, de Cubber M, Vincent J. Long-term outcome in ICU patients: What about quality of life? *Intensive Care Medicine* 2003;29(8):1286-1293.
- (7) Kaarola A, Pettila V, Kekki P. Quality of life six years after intensive care. *Intensive care medicine* 2003;29:1294-1299.
- (8) Kehlet H, Jensen T, Wollf C. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *The Lancet* 2006;367:1618-1625.
- (9) Pincus T, Burton A, Vogel S, Field A. A Systematic Review of Psychological Factors as Predictors of Chronicity / Disability in Prospective Cohorts of Low Back Pain. *Spine* 2002;27(5):e109-e120.

- (10) Craig K, Patrick C. Facial expression during induced pain. *Journal of Personality and Social Psychology* 1985;48(4):1080-1091.
- (11) Tousignant-Laflamme Y, Bourgault P, Gélinas C, Marchand S. Assessing Pain Behaviors in Healthy Subjects Using the Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT): A Pilot Study. *The Journal of Pain* 2010;11(10):983-987.
- (12) Payen J, Bru O, Bosson J, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Critical Care Medicine* 2001;29(12):2258-2263.
- (13) Gélinas C, Fillion L, Puntillo K, Viens C, Fortier M. Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool in Adult Patients. *American Journal of Critical Care* 2006;15(4):420-427.
- (14) A  ssaoui Y, Zeggwagh A, Zekraoui A, Abidi K, Abouqal R. Validation of a Behavioral Pain Scale in Critically Ill, Sedated, and Mechanically Ventilated Patients. *Anesthesia and Analgesia* 2005;101:1470-1476.
- (15) Gélinas C, Johnston C. Pain Assessment in the Critically Ill Ventilated Adult: Validation of the Critical-Care pain Observation Tool and Physiologic indicators. *Clin J Pain* 2007;23(6):497-505.
- (16) Gélinas C, Arbour C. Behavioral and physiologic indicators during a nociceptive procedure in conscious and unconscious mechanically ventilated adults: Similar or different? *Journal of Critical Care* 2009;24:628.e7-628.e17.
- (17) Gélinas C, Arbour C. Behavioral and physiologic indicators during a nociceptive procedure in conscious and unconscious mechanically ventilated adults: Similar or Different? *J Crit Care* 2009 Dec;24(4):628.e7-628.e17.

- (18) Young J, Siffleet J, Nikoletti S, Shaw T. Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated, unconscious, and / or sedation patients. *Intensive and Critical Care Nursing* 2006;22(1):32-39.
- (19) Kelley S. Monitoring Consciousness Using the Bispectral Index During Anesthesia: A Pocket guide for Clinicians 2e Ed. 2007.
- (20) Tousignant-Laflamme Y, Rainville P, Marchand S. Establishing a Link Between Heart Rate and Pain in Healthy Subjects: A Gender Effect. *The Journal of Pain* 2005;6(6):341-347.
- (21) Gélinas C, Johnston C. Pain Assessment in the Critically Ill Ventilated Adult: Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and Physiologic Indicators. *Clin J Pain* 2007;23(6):497-505.
- (22) Li D, Miaskowski C, Burkhardt D., Puntillo K. Evaluations of physiologic reactivity and reflexive behaviours during noxious procedures in sedated critically ill patients. *Journal of Critical Care* 2009;24(3):472.e9-472.e13.
- (23) Gélinas C, Arbour C. Are vital signs valid indicators for the assessment of pain in postoperative cardiac surgery ICU adults? *Intensive and Critical Care Nursing* 2010;26:83-90.
- (24) Gélinas C, Tousignant-Laflamme Y, Tanguay A, Bourgault P. Exploring the validity of the bispectral index, the Critical-Care Pain Observation Tool and vital signs for the detection of pain in sedated and mechanically ventilated critically ill adults: A pilot study. *Intensive and Critical Care Nursing* 2011;27:46-52.
- (25) Paul-Savoie E, Bourgault P, Brissette N, Rattanavong N, Marchand S. A new procedure for the evaluation of DNIC's efficacy in clinical practice; Poster 191 2011.

- (26) Bushnell M, Duncan G, Hofbauer R, Ha B, Chen J, Carrier B. Pain perception: Is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 Jul 6;96(14):7705-7709.
- (27) Treede R, Apkarian A, Bromm B, Greenspan J, Lenz F. Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain* 2000 Aug;87(2):113-119.
- (28) LeBlanc JM, Dasta JF, Kane-Gill SL. Role of the Bispectral Index in Sedation Monitoring in the ICU. *Ann Pharmacother* 2006 Mar;40(3):490-500.
- (29) Dahaba AA. Different Conditions That Could Result in the Bispectral Index Indicating an Incorrect Hypnotic State. *Anesthesia and Analgesia* 2005;101(3):765-773.
- (30) Takamatsu I, Ozaki M, Kazama T. Entropy indices vs the bispectral index for estimating nociception during sevoflurane anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2006;96(5):620-626.
- (31) Dierckens E, Fleyfel M, Robin E, Legrand A, Borel M, Gambier L, et al. Is entropy a monitor for the guidance of intraoperative analgesia?. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007 Feb;26(2):113-118.
- (32) Haenggi M, Ypparila-Wolters H, Bieri C, Steiner C, Takala J, Korhonen I, et al. Entropy and bispectral index for assessment of sedation, analgesia and the effects of unpleasant stimuli in critically ill patients: an observational study. *Critical Care* 2008;12(1):R119.
- (33) Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *The Lancet* 2004;363(9423):1757-1763.

- (34) Ekman A, Brudin L, Sandin R. A Comparison of Bispectral Index and Rapidly Extracted Auditory Evoked Potentials Index Responses to Noxious Stimulation During Sevoflurane Anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 2004;99(4):1141-1146.
- (35) Avidan M, Zhang L, Burnside B, Finkel K, Searleman A, Selvidge J, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *The New England Journal of Medicine* 2008;358(11):1097-1108.
- (36) Prkachin KM. The consistency of facial expressions of pain: a comparison across modalities. *Pain* 1992;51(3):297-306.
- (37) Prkachin KM, Solomon PE. The structure, reliability and validity of pain expression: Evidence from patients with shoulder pain. *Pain* 2008;139(2):267-274.
- (38) Prkachin KM. Assessing pain by facial expression: facial expression as nexus. *Pain Research & Management* 2009;14(1):53-58.
- (39) Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Joplong M, et al. A Multicenter Study of Bispectral Electroencephalogram Analysis for Monitoring Anesthetic Effect. *Anesthesia and Analgesia* 1997;0003-2999(97):899.
- (40) Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2001;86(4):523-527.
- (41) Hans P, Giwer J, Brichant J, Dewandre P, Bonhomme V. Effect of an intubation dose of rocuronium on spectral entropy and bispectral index responses to larygoscropy during propofol anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2006;97(6):842-847.

- (42) Sandin M, Thorn S, Dahlqvist A, Wattwil L, Axelsson K, Wattwill M. Effects of pain stimulation on bispectral index, heart rate and blood pressure at different minimal alveolar concentration values of sevoflurane. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2008;52(3):420-426.
- (43) Brocas E, Dupont H, Paugam-Burtz C, Servin F, Mantz J, Desmonts J-. Bispectral index variations during tracheal suction in mechanically ventilated critically ill patients: effect of an alfentanil bolus. *Intensive Care Med* 2002;28(2):211-213.
- (44) Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B. Overestimation of Bispectral Index in Sedated Intensive Care Unit Patients Revealed by Administration of Muscle Relaxant. *Anesthesiology* 2003 Jul;99(1):9-17.
- (45) Renna M, Wigmore T, Mofeez A, Gillbe C. Biasing Effect of the Electromyogram on BIS: A Controlled Study During High-Dose Fentanyl Induction. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2002;17(6):377-381.
- (46) Panousis P, Heller A, Burghardt M, Bley J, Koch T. The effects of electromyographic activity on the accuracy of the Narcotrend monitor compared with the Bispectral Index during combined anesthesia. *Anaesthesia* 2007;62(9):868-874.
- (47) Sackey P, Radell P, Granath F, Martling C. Bispectral index as a predictor of sedation depth during isoflurane or midazolam sedation in ICU patients. *Anaesthesia & Intensive Care* 2007;35(3):348-356.
- (48) Arbour R, Waterhouse J, Seckel MA, Bucher L. Correlation between the sedation-agitation scale and the bispectral index in ventilated patients in the intensive care unit. *Heart and Lung: Journal of Acute and Critical Care* 2009;JULY/AUGUST(8):336-345.

TROISIÈME CHAPITRE ● RÉSULTATS

3.1. Titre de l'article

« Changes in The Bispectral Index Score in Response to Experimental Noxious Stimuli In Adults Under General Anesthesia »

3.2. Auteurs de l'article

Robin Marie Coleman, RN BSc, Yannick Tousignant-Laflamme, pht, PhD, Céline Gélinas, RN, PhD, Manon Choinière, PhD , Maya Atallah, MD M.A.(c) , Elizabeth Parenteau-Goudreault and Patricia Bourgault, RN, PhD

3.3. Statut de l'article

Soumis pour publication à la revue Clinical Journal of Pain, mars 2012. Veuillez prendre note que la présentation de l'article est en fonction de la présentation exigée par la revue.

3.4. Avant-propos

Dans cette étude, nous avons utilisé un devis quasi expérimental afin de déterminer les changements au niveau de l'indice bispectral lors de stimuli nociceptifs d'intensité modérée et sévère chez des patients sous anesthésie générale. Les résultats de cet article répondent à notre deuxième objectif de recherche, soit d'étudier la relation entre le BIS et le nociception de façon expérimentale. En tant qu'étudiante, j'ai réalisé l'étude à l'aide d'une stagiaire de recherche. J'ai effectué la rédaction de la majeure partie de l'article.

3.5. Résumé

Objectif: L'évaluation de la douleur est un défi de taille chez la clientèle incapable de communiquer verbalement à l'unité de soins intensifs (USI). Dans ce contexte, l'utilisation des indicateurs physiologiques et comportementaux est recommandée pour la détection de la nociception. Des études récentes suggèrent que la valeur de l'indice bispectral (BIS), une mesure physiologique de l'activité corticale et de l'activité électromyographique, pourrait augmenter lors de stimuli nociceptifs. Cette étude vise examiner les changements du BIS en réponse à des stimuli nociceptifs expérimentaux.

Méthode : Trente participants sous anesthésie générale ont pris part à cette étude quasi expérimentale, avant-après intra sujet. Au bloc opératoire (BO), une thermode était installée au niveau de l'avant-bras du participant afin d'induire un stimulus nociceptif thermique d'intensité modérée (40/100) et sévère (70/100). Le BIS a été observé pendant l'exposition aux stimuli nociceptifs après l'induction de l'anesthésie générale, donc avant la chirurgie.

Résultats : Une augmentation significative du BIS a eu lieu pendant le stimulus nociceptif de 40/100 [\uparrow de 35,00 (25,75 - 42,56) à 40,00 (28,50 - 46,00) $p = 0,003$] et de 70/100 [\uparrow de 37,67 (26,75 - 43,54) à 40,00 (28,00 - 48,25) $p = 0,007$]. La courbe ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) a démontré une sensibilité (Se) de 40,0 % et une spécificité (Sp) de 73,3 % avec un BIS > 45, dans la distinction de stimuli d'intensité modérée et sévère.

Conclusion : Le BIS a augmenté en réponse à un stimulus nociceptif expérimental de 40/100 et de 70/100. La Se et la Sp du BIS ne supportent pas l'utilisation du BIS pour la distinction de différentes intensités de la douleur dans le contexte de sédation profonde au BO. Néanmoins, son utilisation devrait être davantage étudiée auprès d'une clientèle moins profondément sédationnée telle que celle de l'USI.

3.6. Article : Changes in The Bispectral Index Score in Response to Experimental Noxious Stimuli In Adults Under General Anesthesia

*Robin Marie Coleman, RN, B Sc ^{1 2}Yannick Tousignant-Laflamme, pht, Ph D³,
Céline Gélinas, RN, Ph D^{4 5}, Manon Choinière, Ph D⁶, Maya Atallah, MD MA(c)⁷,
Elizabeth Parenteau-Goudreault ³ et Patricia Bourgault, RN, Ph D¹*

¹ Université de Sherbrooke, School of Nursing, Faculty of Medicine and Health Sciences, Sherbrooke, Québec, Canada

² Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec

³ Université de Sherbrooke, School of Rehabilitation, Faculty of Medicine and Health Sciences, Sherbrooke, Québec, Canada

⁴ McGill University, School of Nursing, Montréal, Québec, Canada

⁵ Center for Nursing Research and Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, Montréal, Québec, Canada

⁶ Université de Montréal, School of Medicine, Department of Anesthesiology, Montréal, Québec, Canada

⁷ Université de Sherbrooke, School of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Department of Anesthesiology, Sherbrooke, Québec, Canada

This work was supported by a Research Grant from the Québec Pain Research Network, the Canadian Nurses Foundation and the Centre de Recherche Clinique Étienne-Le-Bel, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke.

Correspondance

Patricia Bourgault, RN, Ph D

Professeure agrégée

École des sciences infirmières

Faculté de médecine et des sciences de la santé

Université de Sherbrooke

3001, 12^e Avenue Nord, Z7-4016

Sherbrooke, (Québec) Canada J1H 5N4

Tél. (819) 346-1110 poste 12885 ou (819) 446-6040

Fax : (819) 820-6868

Patricia.Bourgault@USherbrooke.ca

April 2012

Objective: Pain assessment is a major challenge in nonverbal patients in the intensive care unit. In such cases, the use of physiological and behavioral indicators is recommended for pain detection. Recent studies suggest that the Bispectral Index Score (BIS), a physiological measurement of cortical and electromyographical activity, may increase during nociceptive stimuli. This study was designed to examine changes in BIS in response to experimental noxious stimuli.

Method: Thirty participants under general anesthesia participated in this quasi-experimental, within subject, before and after study. In the operating room (OR), a thermal probe was installed on the participants' forearm to induce noxious stimuli of moderate and severe intensities. BIS was monitored as participants were exposed to noxious stimuli after induction of general anesthesia, prior to surgery.

Results: Significant increases in BIS occurred during the moderate noxious stimuli [\uparrow from 35.00 (25.75 - 42.56) to 40.00 (28.50 - 46.00), $p = 0.003$] and during severe noxious stimuli [Increase from 37.67 (26.75 - 43.54) to 40.00 (28.00 - 48.25), $p = 0.007$]. Although BIS significantly \uparrow during noxious stimuli, we observed a sensitivity (Se) of 40.0% and a specificity (Sp) of 73.3% at a BIS > 45, in distinguishing a moderate from a severe noxious stimulus.

Discussion and Conclusion: BIS increased in response to moderate and severe experimental noxious stimuli. However, the Se and Sp of the BIS do not support the use of the BIS for distinction of different pain intensities in the context of deep sedation in the OR. On the other hand, its validity should be further studied in more lightly sedated patients such as those in the ICU.

INTRODUCTION

Pain is commonly experienced during a stay in the intensive care unit (ICU). It is known that several procedures such as turning, endotracheal suctioning and drain removal are painful, even for intubated and sedated patients ¹. However, pain assessment is a major challenge for health professionals in the ICU since several barriers limit patients' verbal communication and their ability to self-report pain ¹⁻⁴. In those who can communicate, up to 80% report having suffered moderate to severe pain during their ICU stay, suggesting an urgent need to enhance pain management in the context of critical care ^{1, 3, 5}. The under treatment of pain may lead to a number of adverse physical consequences including respiratory complications ⁵⁻⁷. In addition, when acute pain is inadequately relieved, it may contribute to increase the risk of developing chronic pain ^{8, 9}. This may have a serious impact on the individual's level of functioning and cause great emotional distress, hindering quality of life and long term well-being ¹⁰. Such findings strengthen the importance of enhancing pain assessment and management in the ICU.

The American Society of Pain Management Nursing (ASPMN) published clinical recommendations pertaining to pain assessment in nonverbal patients, such as those who are unconscious or sedated and mechanically ventilated in the ICU ^{11, 12}. When the patient's condition prevents subjective assessment, the ASPMN ¹² recommend the use of a valid behavioral scale for detection of pain such as the Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) ¹³ or the Behavioral Pain Scale (BPS) ¹⁴. However, considering that pain behaviors can be attenuated by several factors, such as deep sedation and the use of neuromuscular blockade agents (NMBA), they convey a limit which needs to be addressed ¹³⁻²⁰. On this basis, physiological indicators might be of interest.

However, not all physiological indicators can be used as accessory measures of pain. For instance, it has been found that vital signs (VS) may remain stable during noxious procedures^{18, 21}, increase during both noxious and non-noxious procedures²⁰ or significantly increase during noxious procedures when compared with non-noxious stimuli. Furthermore, there are significant differences in VS reactivity during painful stimuli in relation to gender and state of consciousness²²⁻²⁴. Despite guidelines¹² which discourage the use of VS for detection of pain, some clinicians continue to rely on them as they are easily accessible through continuous bedside monitoring. Therefore, the time has come to investigate innovative and non-invasive physiological measures with potential use for the detection of pain at the patient's bedside such as those relating to cortical activities or facial expressions.

The BIS (Aspect Medical Systems, Newton, MA) is a non-invasive device which measures the electrical activity of the cortex and of the electromyographical (EMG) activity of temporal and forehead muscles (corrugator supercilii muscle). It is a weighted sum of electroencephalographic (EEG) sub parameters computed from a composite of several measures from EEG signal processing techniques and of EMG. The BIS is a dimensionless number, scaled to correlate with important clinical states, varying from 0 (an isoelectric electroencephalogram or profound anesthesia) to 100 (fully awake clinical state)²⁵⁻²⁷. The BIS was approved by the United States Food and Drug Administration in 1996 for monitoring sedation levels in the operating room (OR). Even though BIS has primarily been studied in the context of general anesthesia, several studies suggest a possible relationship between BIS and nociceptive procedures^{26, 28-30}.

A recent pilot study in sedated and mechanically ventilated adults in the ICU compared BIS responses at rest (baseline) and during turning and endotracheal suctioning, two procedures known to be painful ¹⁸. Significant increases in BIS were observed during both nociceptive procedures when compared to baseline measures (median BIS increased by 20-30%) ¹⁸. While this study showed the potential utility of the BIS for detection of pain in the ICU, further research is warranted to determine if BIS increases were specific to noxious stimuli.

The specific objectives of this study were to: 1) Describe the changes in BIS in response to experimental noxious stimuli of moderate (40/100) and severe (70/100) intensities; 2) Examine the sensitivity and specificity of the BIS in distinguishing noxious stimuli of different intensities (moderate and severe). An accessible population that closely resembled the ICU patient was sought and mechanically ventilated adults under general anesthesia in the OR were selected.

MATERIALS AND METHODS

Design, setting and ethics

A quasi-experimental, within subject, before and after study design was used. The study was conducted at the Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, (Québec, Canada). Ethics approval was obtained by the Local Ethics Review Board of the institution (Centre de Recherche Clinique Étienne-Lebel du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke). All participants gave written informed consent to participate in the study and were provided with a free parking pass for compensation. Participants

were informed they could withdraw from the study at any moment up until general anesthesia.

Participants

Participants were met by a member of the research team during the preoperative clinic visit a few days before surgery or upon admission the day of surgery to explain the study and obtain written consent. At this time, eligibility criteria were verified. Eligible patients were between 18 and 70 years old, waiting to undergo elective general or orthopedic surgery under general anesthesia, and classified as ASA I or ASA II on the American Society of Anaesthesiologists Physical Status Classification System—i.e., normal healthy patients or presence of mild systematic diseases such as hypertension or diabetes with no systemic effects ³¹. Patients were excluded if they were taking opioids in the preoperative period, in order to avoid confounding pain perception. Those who presented an allergy to fentanyl or morphine derivatives were also excluded to ensure applicability of the standardized medication protocol during anesthesia induction in the OR.

Dependent variable

The dependant variable was the bispectral index score (BIS), obtained from the portable Model A-2000, software version 3.20, from Aspect Medical System.

Independent variables

The independent variables were the thermal stimuli determined by each participant as being moderate (40/100) and severe (70/100) in intensity. The temperature of the thermal

probe for each stimuli was precisely determined with the Thermal Pain Stimulator (TPS) and the Computerized Visual Analog System (CoVAS).

APPARTUS

Thermal Pain Stimulator (TPS). The TPS (TSA II) from Medoc Advanced Medical Systems, was used as a thermal stimulator connected to a Computerized Visual Analog Scale (CoVAS). The thermal probe is 9 cm² and consists of a Peltier element, a contact plate, three thermistors and a cooling element plaque as well as a Velcro attachment to secure the probe on the subjects arm. The TPS delivered a heat stimulus to the participant's forearm with a rising rate of 0.3°C per second. Internal safety mechanisms safeguard the patient by preventing the probe from surpassing a temperature of 51° C during heating tests.

Computerized visual analog scale (CoVAS). CoVAS, from Medoc Advanced Medical Systems, was used by participants to determine independent variables. During thermal noxious stimuli, the participant rated the stimuli on the CoVAS which was adjusted to a predetermined level of 0 (no pain) to 100 (pain tolerance). The results were simultaneously recorded on the computer in chart form, containing information related to the specific time and temperature of each noxious stimulus (40/100 and 70/100).

Temporal Dynamic Pain Program (TDPP). The TDPP from Medoc Advanced Medical Systems, is a program that allows the researcher to determine successive sequences, defined by a destination temperature, time at destination, temperature rise and return rate. A sequence was programmed in the TDPP for the experimental phase to ensure standardized procedures for each patient. The sequence consisted of two noxious stimuli

(X_1 and X_2) of 30 seconds each, preceded by a 30 second baseline measurement (B_1 and B_2).

OUTCOME MEASUREMENT

BIS. The BIS was the only outcome measure in this study. It was acquired with the Bispectral Index Monitor. Reliability and validity of the Bispectral Index Monitor have previously been established for sedation purposes ^{32, 33}. BIS output was recorded at 10 second intervals with the portable Bispectral Index Monitor (Model A-2000 software version 3.20, Aspect Medical System), used according to the manufacturer's instructions. To ensure appropriate use of the BIS, the research assistant followed an online training, available on the manufacturer's web site ³⁴.

PROCEDURE

The procedure occurred during the preoperative period and in the OR as described below.

Preoperative period

Familiarization with experimental procedures and pain ratings. During this first encounter with the participants at the preoperative clinic, a familiarization period with the TPS and the CoVAS was performed. The research assistant applied the TPS on the participants' forearm and they were informed that the temperature of the TPS would gradually increase. Participants were instructed to evaluate pain intensity by moving the slide on the CoVAS and that the procedure would stop when pain tolerance, the maximum thermode temperature tolerated, was identified by the participant (CoVAS score of 100/100).

Operating Room (OR)

Preparation. The BIS sensor was applied on participant's forehead and temporal region by research assistant. The sensor was connected to the BIS Monitor via the interface cable. The thermal probe was then installed on participants' non-dominant forearm with a Velcro attachment.

Administration of fentanyl. A dose of 2-3 mcg/kg of fentanyl was administered intravenously (IV), by the anesthesiologist in accordance with the practice in the institution.

Seven-minute waiting period. To achieve peak plasma concentration of fentanyl ³⁵, the waiting period was initiated with a stopwatch. During this time, participants were reminded of the functioning of the CoVAS.

Determination of independent variables. TPS administered noxious stimuli to the participants' forearm. While receiving the stimuli, the participant evaluated pain intensity with the CoVAS. The graphs provided by the CoVAS allowed identification of the precise temperatures of the thermal probe that induced noxious stimuli rated as moderate (40/100) and severe (70/100) by each participant.

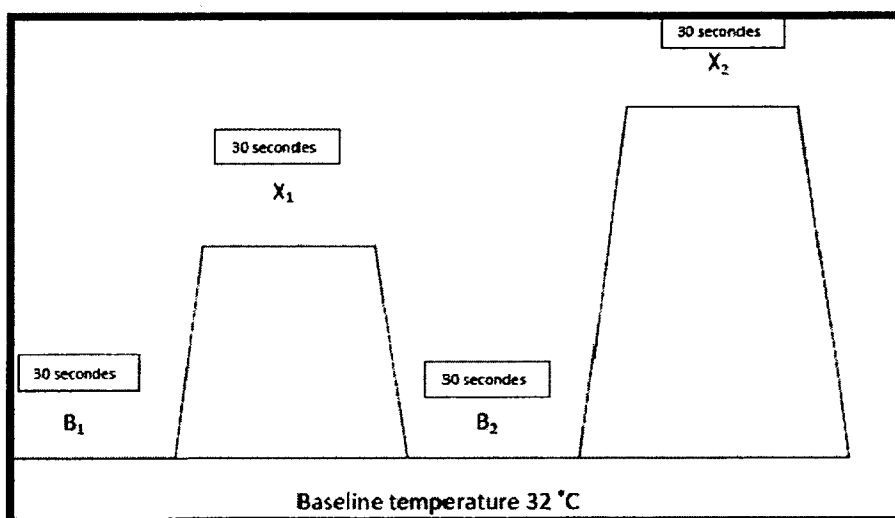
Induction of anesthesia. Following determination of independent variables, the location of thermal probe on the participants' forearm was changed. The anesthesiologist administered induction medication and performed endotracheal intubation. The medication protocol, based on local practice of anesthesiologists consisted of: propofol 2-3 mg/kg, rocuronium 0.6 mg/kg ³⁵ or succinylcholine 1-2 mg/kg with a dose of rocuronium of 0.03 mg/kg ³⁶.

During this time, the temperatures associated with each independent variable, were entered into the TDPP by the research assistant.

Wait for a stable BIS. In accordance with protocol, after induction and intubation, RA and surgical team waited until BIS reached a stable score which ranged between 20 and 50. This range of values was chosen in accordance with local sedation level practice and represent levels of sedation varying from a deep hypnotic state (20-40) to a state of general anesthesia (40-60) ³⁷. Type and dose of medication administered by the anesthesiologist for induction of anesthesia such as sedative agents, opioids and neuromuscular blockade agents (NMBA) were noted as well as the value of the MAC of sevoflurane at the start of the experimental phase.

Experimental Phase (X_1 and X_2). Once stable BIS score was achieved, the precise time on the BIS monitor was noted for later graphic analysis (start of the B_1 measurement) and the TDPP was started (Figure 1).

FIGURE 1 - EXPERIMENTAL NOXIOUS STIMULI (X_1 and X_2)



X_1 : moderate noxious stimuli (40/100); X_2 : severe noxious stimuli (70/100); B_1 : baseline 1; B_2 : baseline 2

Sample size

Sample size was calculated using the nQuery Advisor, software version 4.0. Power analysis based on a clinically important difference of 5 of the BIS value with a standard deviation of 10, indicated that 30 participants were needed to detect a difference between the two stimuli with 80% power and 95% confidence. Sample size was determined by calculations based on the preliminary results of a previous study¹⁸.

Confounding variables

Several factors proven to modify BIS must be considered in studying this potential relationship. Higher doses of sedative agents such as propofol, are known to correlate with lower BIS ($r = -0.559$, $p < 0.001$)³⁸. Furthermore, changes in BIS also significantly differ depending on the dose and type of opioid administered (i.e. Fentanyl)³⁹. As well, minimum alveolar concentration of anesthetic (MAC) must be around 1.0 to 1.3 to observe an increase in BIS during painful stimuli^{30, 40}. The MAC is the alveolar concentration of an anesthetic necessary to prevent a motor response in 50% of patients in response to surgical pain^{30, 40}. These potential confounding variables must be addressed or statistically controlled.

Data analysis

Considering that our data was not normally distributed, we used non-parametric tests for all comparisons. Furthermore, descriptive statistics are presented as median scores and interquartile ranges (IQR), except for medication. All doses of each type of medication administered for anesthesia were calculated in relation to the participant's weight. The

individual doses were then grouped together to provide a mean dose and a standard deviation.

Objective 1- Changes in BIS values in response to moderate (40/100) and severe (70/100) noxious experimental stimuli.

To examine changes in BIS during noxious stimuli we compared the maximum BIS for all participants during B_1 to the maximum BIS for all participants during the noxious stimuli of 40/100 (X_1) using the Wilcoxon signed-rank test (for related samples). The same analysis were performed to compare B_2 and X_2 observations.

To examine within subject changes in BIS during each noxious stimuli, we calculated the difference between the maximum BIS during X_1 and the maximum BIS during B_1 ($\Delta 1$). The same analysis were performed to calculate the difference between X_2 and B_2 ($\Delta 2$). Delta 1 and 2 were compared using the Mann Whitney's U test (non parametric) test for independent samples to determine if there was a significant difference in BIS changes in relation to the intensity of noxious stimuli.

Objective 2- Sensitivity (Se) and specificity (Sp).

To evaluate the ability of the BIS to distinguish a moderate noxious stimulus (40/100) from a severe noxious stimulus (70/100), Se and Sp were evaluated with a Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) analysis. The ROC, Area Under the Curve (AUC), confidence interval and Z statistic were examined ⁴¹.

Complementary analyses

Neuromuscular blockade agents (NMBA). Two possible doses of NMBA (rocuronium) were permitted in the research protocol. Therefore, further analyses were performed in relation to the dose of NMBA received to determine if the different doses confounded results. Participants were divided into one of two groups having received either a dose of > 0.03 mg/kg or \leq of 0.03 mg/kg. To examine the presence or absence of a difference in BIS, the maximum BIS of the participants in the two groups were compared at each of the four measurement periods (B_1 , X_1 , B_2 and X_2), using Mann Whitney's U test (non parametric) test for independent samples.

Sedation level. In accordance with the protocol, a range of BIS from 20 to 50 represented the stable BIS score that was sought before start of the baseline observations. Therefore, similar analyses were performed in relation to the sedation level of the participants to determine if the variation in sedation levels resulted in different changes in BIS. Participants were divided into one of two groups according to whether B_1 and B_2 were > 40 (state of general anesthesia) or < 40 (deep hypnotic state) at steady state for each of the two noxious stimuli. The maximum BIS of the participants in the two groups were then compared for each of the two noxious stimuli (X_1 and X_2), using Mann Whitney's U test (non parametric) for independent samples.

RESULTS

Sample characteristics

A convenience, non probabilistic sample of 32 participants completed the study. Two participants were excluded during the experimental procedures because steady BIS wasn't

between 20 and 50. Therefore, 30 participants were retained for data analysis, including 22 women and 8 men. The mean age of the participants was 52.93 (s.d. + / - 12.50). Twenty nine participants were scheduled to undergo a general surgery while the other an orthopedic surgery. Description of medication and MAC administered to participants is presented in **Table 1**.

TABLE 1 - MEDICATION RECEIVED BY PARTICIPANTS AND MAC

Values are mean (SD)

| | |
|---------------------------|--|
| Fentanyl | Suggested dose in protocol: 2-3 mcg / kg <ul style="list-style-type: none"> • Dose received by participants: 2.3 mcg / kg (0.10) |
| Rocuronium | 2 possible doses in protocol <ul style="list-style-type: none"> • 0.6 mg / kg: n=20 • 0.03 mg / kg: n=10 |
| MAC of sevoflurane | Ideal MAC: < 1.3 <ul style="list-style-type: none"> • Average: 0.95 (0.19) |

Description of medication administered to participants and MAC value before start of experimental phase. MAC indicates Minimum alveolar concentration of anesthetic.

Objective 1- Changes in BIS in response to moderate (40/100) and severe (70/100) experimental noxious stimuli. There was a statistically significant increase of BIS during both noxious stimuli (**Table 2**). The median BIS increased by 12.5% during the moderate stimulation of 40/100 ($p = 0.003$) and by 8.3% during the severe stimulation of 70/100 ($p = 0.007$).

TABLE 2 - RELATIONSHIP BETWEEN BIS AND EXPERIMENTAL NOXIOUS STIMULI

| MODERATE EXPERIMENTAL NOXIOUS STIMULI (40/100) | | | |
|--|--------|-------------|---------------------------|
| | Median | IQR | Wilcoxon signed-rank test |
| B ₁ | 35.00 | 25.75-42.56 | p = 0.003 |
| X ₁ | 40.00 | 28.50-46.00 | |
| SEVERE EXPERIMENTAL NOXIOUS STIMULI (70/100) | | | |
| | Median | IQR | Wilcoxon signed-rank test |
| B ₂ | 37.67 | 26.75-43.54 | p = 0.007 |
| X ₂ | 40.00 | 28.00-48.25 | |

Changes in BIS in response to moderate (40/100) and severe (70/100) experimental noxious stimuli. Median and IQR during B₁, X₁, B₂ and X₂. For the statistical difference between the two groups of participants, the Wilcoxon signed-rank test was used with P values. X₁ indicates moderate noxious stimuli (40/100); X₂, severe noxious stimuli (70/100); B₁, baseline 1; B₂, baseline 2; IQR, Interquartile range.

The median and IQR for $\Delta 1$ and $\Delta 2$ BIS observations are presented in **Table 3**. Statistical analysis showed that there was no significant difference between these two increases (p = 0.847).

TABLE 3 - INTER-PARTICIPANT DELTA BIS FOR BOTH NOXIOUS STIMULI

| MODERATE EXPERIMENTAL NOXIOUS STIMULI (40/100) | | | |
|---|---------------------|----------------------|------------------------------|
| | Median delta | IQR | Mann Whitney's U-Test |
| $X_1 - B_1 (\Delta 1)$ | 1.7500 | - 0.1875 to + 6.3125 | $p = 0.847$ |
| $X_2 - B_2 (\Delta 2)$ | 1.6650 | -0.4350 to + 7.4150 | |

Changes in BIS during each noxious stimuli. The median difference between BIS during moderate noxious stimuli (X_1) and baseline 1 (B_1) BIS and the difference between severe noxious stimuli (X_2) and baseline 2 BIS (B_2) were calculated as well as the IQR. The statistical difference between X_1 and B_1 ($\Delta 1$) and X_2 and B_2 ($\Delta 2$) was calculated with the Mann Whitney's U-Test. X_1 indicates moderate noxious stimuli (40/100); B_1 , baseline 1; $\Delta 1$, Delta 1; X_2 , severe noxious stimuli (70/100); B_2 , baseline 2; $\Delta 2$, Delta 2; IQR, Interquartile range.

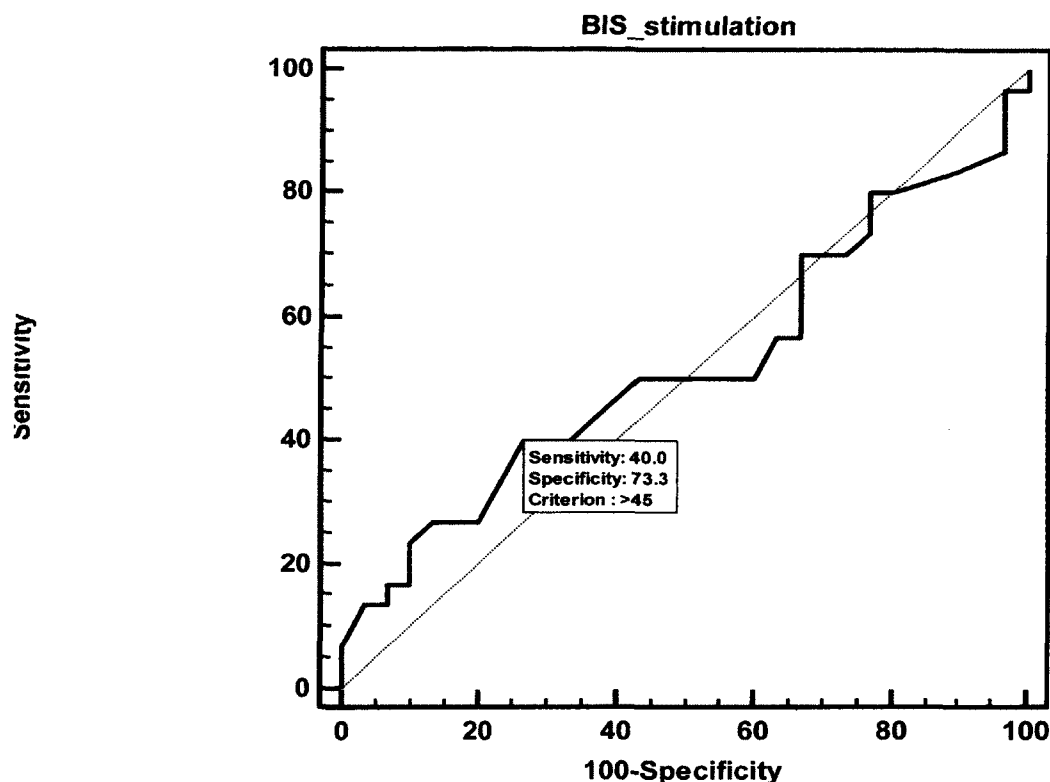
Objective 2- Sensitivity (Se) and specificity (Sp). Independent variables (experimental noxious stimuli of 40/100 and 70/100 in intensity) were determined by each participant using self report of pain (gold standard in pain assessment). The threshold associated with maximization of the sums of sensitivity and specificity was found to be $BIS > 45$ (Table 4). ROC analysis determined with $BIS > 45$ there is a Se of 40.0% and a Sp of 73.3% for the BIS in distinguishing a moderate noxious stimulus (40/100) from a severe noxious stimulus (70/100). The ROC curve is shown in Figure 2. The AUC is 0.521 with a standard error of 0.0768, a 95 % confidence interval ranging from 0.0388 to 0.6520 ($p = 0.275$) and a Z statistic of 0.27.

TABLE 4 - SENSITIVITY AND SPECIFICITY AT DIFFERENT BIS VALUES

| Criterion | Sensitivity | 95 % CI | Specificity | 95 % CI |
|------------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|
| >24 | 86.67 | 69.3 - 96.2 | 3.33 | 0.08 - 17.2 |
| >25 | 83.33 | 65.3 - 94.4 | 10.00 | 2.1 - 26.5 |
| >26 | 80.00 | 61.4 - 92.3 | 20.00 | 7.7 - 38.6 |
| >27 | 80.00 | 61.4 - 92.3 | 23.33 | 9.9 - 42.3 |
| >28 | 73.33 | 54.1 - 87.7 | 23.33 | 9.9 - 42.3 |
| >29 | 70.00 | 50.6 - 85.3 | 26.67 | 12.3 - 45.9 |
| >31 | 70.00 | 50.6 - 85.3 | 33.33 | 17.3 - 52.8 |
| >34 | 56.67 | 37.4 - 74.5 | 33.33 | 17.3 - 52.8 |
| >36 | 56.67 | 37.4 - 74.5 | 36.67 | 19.9 - 56.1 |
| >38 | 50.00 | 31.3 - 68.7 | 40.00 | 22.7 - 59.4 |
| >41 | 50.00 | 31.3 - 68.7 | 56.67 | 37.4 - 74.5 |
| >42 | 43.33 | 25.5 - 62.6 | 63.33 | 43.9 - 80.1 |
| >43 | 40.00 | 22.7 - 59.4 | 66.67 | 47.2 - 82.7 |
| >45 * | 40.00 | 22.7 - 59.4 | 73.33 | 54.1 - 87.7 |
| >46 | 26.67 | 12.3 - 45.9 | 80.00 | 61.4 - 92.3 |
| >47 | 26.67 | 12.3 - 45.9 | 86.67 | 69.3 - 96.2 |
| >48 | 23.33 | 9.9 - 42.3 | 90.00 | 73.5 - 97.9 |
| >49 | 16.67 | 5.6 - 34.7 | 90.00 | 73.5 - 97.9 |
| >50 | 16.67 | 5.6 - 34.7 | 93.33 | 77.9 - 99.2 |

Sensitivity and specificity of BIS in distinguishing moderate from severe noxious stimuli at different thresholds of BIS (Criterion) with 95 % confidence intervals; > indicates superior; <, inferior; CI, confidence interval.

FIGURE 2 - ROC CURVE BIS VALUES AND THE DISTINCTION OF MODERATE AND SEVERE NOXIOUS STIMULI



Neuromuscular blockade agents (NMBA). Subsequent analysis performed in relation to the dose of NMBA (rocuronium) administered showed that there were no significant differences between the two groups (> 0.03 mg/kg and ≤ 0.03 mg/kg) at each of the four measurement times (B_1 , $p = 0.056$; X_1 , $p = 0.290$; B_2 , $p = 0.441$; X_2 , $p = 0.791$).

Sedation level. Statistically significant differences were noted in BIS during both noxious stimuli (40/100 and 70/100 in intensity) between participants with a baseline BIS ≥ 40 and those with a baseline BIS < 40 . The median BIS increase was 16% superior during the moderate stimulation of 40/100 and 18% superior during the severe stimulation of 70/100 in the group with a BIS ≥ 40 (Table 5).

TABLE 5 - CHANGES IN BIS IN RELATION TO BASELINE BIS VALUE (≥ 40 or < 40)

| BIS DURING NOXIOUS STIMULI OF 40/100 | | | |
|--------------------------------------|--------|-------------|-----------------------|
| | Median | IQR | Mann Whitney's U-Test |
| $B_1 < 40$ (n =18) | 30.50 | 26.00-40.00 | p = 0.00 |
| $B_2 \geq 40$ (n =12) | 46.50 | 43.25-49.50 | |
| BIS DURING NOXIOUS STIMULI OF 70/100 | | | |
| | Median | IQR | Mann Whitney's U-Test |
| $B_1 < 40$ (n =18) | 30.50 | 24.75-39.00 | p = 0.00 |
| $B_2 \geq 40$ (n =12) | 48.50 | 46.00-53.25 | |

Changes in BIS during moderate and severe noxious stimuli according to whether baseline BIS was ≥ 40 or < 40 were determined. Median and IQR of BIS during both noxious stimuli are noted for each of the two groups. Statistical difference (P value) between both groups was then calculated for each of the noxious stimuli with the Mann Whitney's U-Test. B_1 indicates baseline 1; B_2 , baseline 2; $>$, superior; $<$, inferior; IQR, Interquartile range; n, number of participants in each group.

DISCUSSION

The aim of this study was to examine the relationship between the BIS and experimental noxious stimuli in adults under general anesthesia. BIS was found to significantly increase during both noxious stimuli (40/100 and 70/100) in comparison to baseline measurements (B_1 and B_2). At the best cutoff score, the BIS was not found to be sensitive in distinguishing moderate (40/100) from severe (70/100) noxious stimuli. The AUC indicates that the BIS is not a valid method to distinguish different pain intensities in the context of the operating room under general anesthesia.

Previous studies in the operating room have also reported significant increases in BIS during noxious stimuli ^{26, 30}. Ekman *et al.* (2004) reported a significant increase in BIS during laryngoscopy [average of 6.3 (+/- 6.6)]. Similarly, Takamatsu *et al.* (2006) noted that there was a statistically significant increase in BIS in comparison with the absence of stimulation at a MAC of sevoflurane of 1.3 ³⁰. Furthermore, these authors reported that at similar concentrations of sevoflurane, BIS increased when the intensity of an electrical stimulation increased [baseline (BIS = 36); 20mA (BIS = 47); 40mA (BIS = 50); 60mA (BIS = 53); 80mA (BIS = 57)]³⁰. In light of these results, the median increase in BIS during both noxious stimuli appears to be slightly lower in our study when compared to the Ekman *et al.* (2004) and Takamatsu *et al.* (2006) studies.

One study has shown that the administration of NMBA such as rocuronium will inhibit the expected increase in BIS in response to noxious stimuli ⁴². In our study, participants received two possible doses of NMBA; however, this did not influence the results. Therefore, we can conclude that the administration of NMBA was not a confounding factor

in the interpretation of the findings of this study. However, we cannot exclude that the administration of NMBA may have attenuated BIS elevation amongst all participants.

Further analysis showed that there was a significant difference in BIS increase during both noxious stimuli in relation to whether the baseline BIS (B_1 or B_2) was ≥ 40 (state of general anesthesia) or < 40 (deep hypnotic state) where BIS changes were statistically superior in the $BIS \geq 40$ group. Furthermore, 60% of stable BIS in the current study were below 40, representative of a deep hypnotic state³⁷. Considering that higher doses of sedative agents are correlated with lower BIS values³⁸, we may assume that the targeted stable BIS score in our protocol (20 - 50), could have attenuated the increase of BIS during the two noxious stimuli. In previous studies conducted in the operating room, targeted stable BIS values were higher i.e., between 40 and 60^{26, 29, 43}. Furthermore, it is difficult to generalize findings to our target population of nonverbal ICU patients since they would generally tend to be less sedated than patients in the OR under general anesthesia. With a higher targeted stable BIS score, we could possibly have expected a greater increase in BIS in response to noxious stimuli, such as has been demonstrated in previous studies involving BIS in the ICU^{18, 21}.

To our knowledge, this is the first study with the specific objective to examine the ability of the BIS to distinguish noxious stimuli of moderate and severe intensities by comparing the BIS with the gold standard of pain (self-report). The quasi-experimental design allowed to explore the relationship between BIS and nociception by permitting the control of several possible confounding variables. As well, the within subject design eliminated potential sources of inter-subject bias as well as allowing to account for the subjectivity in pain perception, increasing the internal validity of the study. Furthermore, standard

experimental procedures were applied for all participants. All participants received moderate (40/100) and severe (70/100) thermal stimuli of the same duration on the forearm. Data was retrieved by only two research assistants in order to reduce the risk of inter-observer differences.

This study was not without limitations. This study was not performed on our target population but rather on relatively healthy subjects, ASA I to II, in the operating room differing in this sense from that of our future target population, the ICU non-verbal patients usually classified as ASA III to IV. However, the objective of this study was to determine a relationship between two variables, increasing the importance of eliminating as many sources of confounding variables as possible such as those related to the heterogeneity and critically ill status of the ICU population. Furthermore, it was concluded that the administration of NMBA was not a confounding variable in this study. However, considering that all the participants received a dose of a NMBA, it is possible that this administration lessened the BIS increase amongst all participants.

Despite these limitations, this study allowed to determine the relationship between the BIS and experimental noxious stimuli in adults under general anesthesia. It would have been impossible to compare the gold standard of the patient's self-report of a painful stimulus while awake with the changes in BIS in response to the application of this same noxious stimulus after he or she is sedated and mechanically ventilated. Therefore, in order to determine the relationship between BIS and experimental noxious stimuli we chose an accessible population that closely resembled the reality of the sedated and mechanically ventilated, ICU patient, while permitting control of confounding variables. Furthermore, several possible confounding factors were controlled, such as the encouragement of a

standardized regimen for medication administration. Moreover, the exclusion of patients taking opioids in the preoperative period, patients with diseases with systematic complications, and documentation of many possible variables exposing their possible influence on the results of this study, increases the internal validity of the study.

In conclusion, moderate (40/100) and severe (70/100) experimental noxious stimuli led to significant increases in BIS. The amplitude of this variation is probably too weak to be clinically useful in adjusting levels of analgesia in the context of the OR, where patients are under general anesthesia. Furthermore, the Se (40.0%) and Sp (73.3%) of the BIS in distinguishing moderate and severe intensities of experimental noxious stimuli are too weak to justify utilizing this score as a valid physiological measure of pain in the OR. However, analysis on participants with a baseline BIS greater than 40 revealed higher increases in BIS values, suggesting the increase in BIS in response to a noxious procedure would quite possibly be higher in ICU patients with lighter sedation levels. Therefore, findings from this study support further investigation in the ICU to explore the potential utility of the BIS in pain assessment in critically ill patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

A special thanks to Dr. Jean-Pierre Tétrault, Bruno Lavoie, Lucie St-Martin and the nursing staff at the preoperative clinic and Yvan Poudrier and the staff of the operating room at the CHUS, Hôtel-Dieu.

REFERENCES

1. Puntillo K. Pain Assessment and Management in the Critically Ill: Wizardry or Science? *American Journal of Critical Care* 2003; 12: 310-316.
2. Cullen L, Geiner J, Titler M. Pain Management in the Culture of Critical Care. *Critical Care Nursing Clinic of North America* 2001; 13: 151-166.
3. Gélinas C, Johnston C. Pain Assessment in the Critically Ill Ventilated Adult: Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and Physiologic Indicators. *Clin J Pain* 2007; 23: 497-505.
4. Pasero C, Puntillo K, Li D, et al. Structured approaches to pain management in the ICU. *CHEST* 2009; 135: 1665-1672.
5. Polomano R, Rathmell J, Krenzischek D, et al. Emerging trends and new approaches to acute pain management. *Pain Management Nursing* 2008; 9: s33-s41.
6. Dunwoody C, Krenzischek D, Pasero C, et al. Assessment, Physiological Monitoring, and Consequences of Inadequately Treated Acute Pain. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 2008; 23: s15-s27.
7. Kehlet H, Jensen T, Wollf C. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *The Lancet* 2006; 367: 1618-1625.
8. Garcia Lizanna F, Perez Bota D, de Cubber M, et al. Long-term outcome in ICU patients: What about quality of life? *Intensive Care Medicine* 2003; 29: 1286-1293.
9. Kaarola A, Pettila V, Kekki P. Quality of life six years after intensive care. *Intensive Care Medicine* 2003; 29: 1294-1299.

10. Gatchel R. *Clinical Essentials of Pain Management. 1e Ed.* Washington, D.C.: American Psychological Association, 2005.
11. Herr K, Coyne PJ, Manworren R, et al. Pain assessment in the nonverbal patient: Position statement with clinical practice recommendations. *Pain Management Nursing* 2006; 7: 44-52.
12. Herr K, McCaffery M, Manworren R, et al. Pain assessment in the nonverbal patient: Position statement with clinical practice recommendations. *Pain Management Nursing* 2011; 12: 230-250.
13. Gélinas C, Fillion L, Puntillo K, et al. Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool in Adult Patients. *American Journal of Critical Care* 2006; 15: 420-427.
14. Payen J, Bru O, Bosson J, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Critical Care Medicine* 2001; 29: 2258-2263.
15. Aïssaoui Y, Zeggwagh A, Zekraoui A, et al. Validation of a Behavioral Pain Scale in Critically III, Sedated, and Mechanically Ventilated Patients. *Anesthesia and Analgesia* 2005; 101: 1470-1476.
16. Gelinas C, Fillion L, Puntillo K. Item selection and content validity of the Critical-Care Pain Observation Tool for non-verbal adults. *J Adv Nurs* 2009; 65: 203-216.
17. Gélinas C, Arbour C. Behavioral and physiologic indicators during a nociceptive procedure in conscious and unconscious mechanically ventilated adults: Similar or Different? *J Crit Care* 2009; 24: 628.e7-628.e17.
18. Gélinas C, Tousignant-Laflamme Y, Tanguay A, et al. Exploring the validity of the bispectral index, the Critical-Care Pain Observation Tool and vital signs for the detection of pain in sedated

and mechanically ventilated critically ill adults: A pilot study. *Intensive and Critical Care Nursing* 2011; 27: 46-52.

19. Tousignant-Laflamme Y, Bourgault P, Gélinas C, et al. Assessing Pain Behaviors in Healthy Subjects Using the Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT): A Pilot Study. *The Journal of Pain* 2010; 11: 983-987.

20. Young J, Siffleet J, Nikoletti S, et al. Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated, unconscious, and / or sedation patients. *Intensive and Critical Care Nursing* 2006; 22: 32-39.

21. Li D, Miaskowski C, Burkhardt D., Puntillo K. Evaluations of physiologic reactivity and reflexive behaviours during noxious procedures in sedated critically ill patients. *Journal of Critical Care* 2009; 24: 472.e9-472.e13.

22. Arbour C, Gélinas C. Are vital signs valid indicators for the assessment of pain in postoperative cardiac surgery ICU adults? *Intensive and Critical Care Nursing* 2010; 26: 83-90.

23. Gélinas C, Arbour C. Are vital signs valid indicators for the assessment of pain in postoperative cardiac surgery ICU adults? *Intensive and Critical Care Nursing* 2010; 26: 83-90.

24. Tousignant-Laflamme Y, Rainville P, Marchand S. Establishing a Link Between Heart Rate and Pain in Healthy Subjects: A Gender Effect. *The Journal of Pain* 2005; 6: 341-347.

25. Myles PS, Leslie K, McNeil J, et al. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *The Lancet* 2004; 363: 1757-1763.

26. Ekman A, Brudin L, Sandin R. A Comparison of Bispectral Index and Rapidly Extracted Auditory Evoked Potentials Index Responses to Noxious Stimulation During Sevoflurane Anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 2004; 99: 1141-1146.
27. Avidan M, Zhang L, Burnside B, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *The New England Journal of Medicine* 2008; 358: 1097-1108.
28. Brocas E, Dupont H, Paugam-Burtz C, et al. Bispectral index variations during tracheal suction in mechanically ventilated critically ill patients: effect of an alfentanil bolus. *Intensive Care Med* 2002; 28: 211-213.
29. Hans P, Giwer J, Brichant J, et al. Effect of an intubation dose of rocuronium on spectral entropy and bispectral index responses to laryngoscopy during propofol anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2006; 97: 842-847.
30. Takamatsu I, Ozaki M, Kazama T. Entropy indices vs the bispectral index for estimating nociception during sevoflurane anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2006; 96: 620-626.
31. Davenport DL, Bowe EA, Henderson WG, et al. National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) Risk Factors Can Be Used to Validate American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification (ASA PS) Levels. *Annals of Surgery* 2006; 243: 636-644.
32. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93: 1336-1344.
33. De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, et al. Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intensive Care Medicine* 2000; 26: 275-285.

34. Healthstream / Coviden, BIS Education. Available at:
<http://learn.healthstream.com/content/aspect/bisindex/index.html> Accessed: 07/18.
35. Stoelting R, Hiller S. Pharmacology & physiology in anesthetic practice. 2006.
36. Barash P, Cullen B, Stoelting R, et al. Handbook of Clinical Anesthesia. 2009.
37. Kelley S. Monitoring Consciousness Using the Bispectral Index During Anesthesia: A Pocket guide for Clinicians 2e Ed. 2007.
38. Park H, Kim C, Kim S, et al. Changes of bispectral index during recovery from general anesthesia with 2% propofol and remifentanyl in children. *Pediatric Anesthesia* 2007; 17: 353-357.
39. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, et al. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanyl and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 86: 523-527.
40. Sandin M, Thorn S, Dahlqvist A, et al. Effects of pain stimulation on bispectral index, heart rate and blood pressure at different minimal alveolar concentration values of sevoflurane. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2008; 52: 420-426.
41. Park SH, Goo JM, Jo C. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve: Practical Review for Radiologists. *Korean Journal of Radiology* 2004; 5: 11-18.
42. Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, et al. Overestimation of Bispectral Index in Sedated Intensive Care Unit Patients Revealed by Administration of Muscle Relaxant. *Anesthesiology* 2003; 99: 9-17.
43. Dierckens E, Fleyfel M, Robin E, et al. Is entropy a monitor for the guidance of intraoperative analgesia?. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26: 113-118.

QUATRIÈME CHAPITRE ● MÉTHODE COMPLÉMENTAIRE

4.1. INTRODUCTION

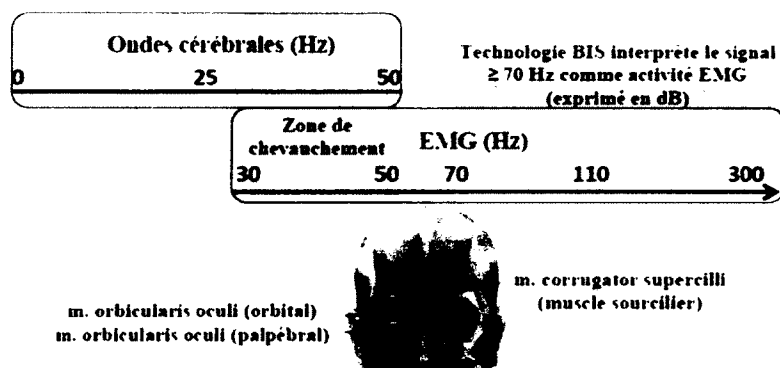
Ce chapitre relate uniquement les éléments méthodologiques complémentaires à ceux présentés dans l'article « Changes in The Bispectral Index Score in Response to Experimental Noxious Stimuli In Adults Under General Anesthesia ».

4.2. VARIABLE DÉPENDANTE COMPLÉMENTAIRE

Dans le cadre de cette étude, une représentation visuelle de la puissance en décibels de l'EMG dans la gamme de fréquences entre 70 et 110 Hertz (Hz) a été mesurée en continu via le moniteur BIS (Model A-2000 software version 3.20, Aspect Medical System). Le moniteur BIS fournit un indice de mesure de l'électromyographie (EMG) des corrugateurs du sourcil et des muscles temporaux via une électrode de surface appliquée au niveau fronto-temporel (Kelley, 2007).

L'EMG est une variable venant potentiellement influencer le BIS puisqu'il y a chevauchement au niveau des fréquences entre l'EEG et l'EMG. On sait que l'algorithme calculant le BIS est issu de trois variables électroencéphalographiques (EEG) obtenues dans la gamme de 0-47 Hertz (Hz) (Dahaba, Mattweber, Fuchs, Zenz, Rehak, Werner, Metzler, 2004) et de l'activité EMG. Comme l'activité musculaire (EMG), quant à elle, est présente entre 30 - 300 Hz, il y a un chevauchement entre 30 et 47 Hz (Figure 1). Par conséquent, nous avons décidé de considérer cette variable.

Figure 1 - Chevauchement entre l'activité corticale (EEG) et l'EMG



4.3. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

La présente étude (#10-025) a été approuvée par le Comité d'éthique de la recherche sur l'humain du CHUS en 2010 (Centre de Recherche Clinique Étienne-Lebel du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke). Les lettres d'approbation du comité d'éthique se trouvent à l'annexe A.

Les participants à ce projet étaient tous volontaires et aucune expérimentation n'a été effectuée avant que les participants n'aient signé le formulaire de consentement de façon libre et éclairée. Ce formulaire est d'ailleurs présenté à l'annexe C et il stipule, entre autres, le but de l'étude, l'explication du déroulement de l'étude, les bénéfices et inconvénients et le droit se retirer de l'étude à tout moment, ici, jusqu'à l'induction de l'anesthésie générale, sans aucun préjudice. Néanmoins, aucun des participants ne s'est prévalu de cette possibilité.

La confidentialité des données est préservée par l'utilisation d'un code alphanumérique. Ces données sont dénominalisées et seront conservées sous clé pendant une période de cinq ans suivant la fin de l'étude.

CINQUIÈME CHAPITRE ● RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES

5.1. INTRODUCTION

Ce chapitre relate uniquement les résultats complémentaires en lien avec l'analyse de l'EMG.

5.2. RESULTATS- EMG

Considérant que nos données étaient anormalement distribuées, des analyses non paramétriques ont été utilisées. Les statistiques descriptives telles que la médiane et l'écart interquartile (ÉIQ) pour les valeurs d'EMG pendant les mesures de base ainsi que pendant les deux stimuli nociceptifs sont présentées au **Tableau 1**.

Afin de déterminer les changements au niveau de l'EMG pendant les stimuli nociceptifs la valeur maximum d'EMG pour l'ensemble des participants durant B_1 (mesure de base avant le stimulus nociceptif de 40/100) a été comparée à la valeur maximum d'EMG pour l'ensemble des participants durant le stimulus nociceptif de 40/100 (X_1) à l'aide du Test des rangs signés de Wilcoxon (pour les échantillons reliés). Les mêmes analyses ont été effectuées afin de comparer la valeur maximum d'EMG pour l'ensemble des participants pendant les observations de B_2 (mesure de base avant le stimulus nociceptif de 70/100) aux valeurs maximums de l'EMG pour l'ensemble des participants pendant le stimulus nociceptif de 70/100 (X_2). Il n'y avait pas de changement significatif au niveau des valeurs d'EMG pendant le stimulus nociceptif de 40/100 (augmentation médiane de 29,38 à 30,00 ($p = 0,213$), ni pendant le stimulus nociceptif de 70/100 (augmentation médiane de 28,75 à 29,00 ($p = 0,058$)) (**Tableau 1**).

Tableau 1 - CHANGEMENTS D'EMG PENDANT STIMULI NOCICEPTIFS

| - STIMULUS NOCICEPTIF D'INTENSITE MODEREE (40/100) | | | |
|--|---------|-------------|-----------------------------------|
| | Médiane | ÉIQ | Test des rangs signés de Wilcoxon |
| B ₁ | 29,38 | 28,19-31,31 | p = 0,213 |
| X ₁ | 30,00 | 28,75-32,00 | |
| - STIMULUS NOCICEPTIF D'INTENSITE SEVERE (70/100) | | | |
| | Médiane | ÉIQ | Test des rangs signés de Wilcoxon |
| B ₂ | 28,75 | 28,00-30,69 | p = 0,058 |
| X ₂ | 29,00 | 28,00-32,25 | |

X₁: stimulus nociceptif d'intensité modérée (40/100); X₂: stimulus nociceptif d'intensité sévère (70/100); B₁: valeur de base 1; B₂: valeur de base 2; ÉIQ- Écart interquartile

SIXIÈME CHAPITRE ● DISCUSSION

Dans ce dernier chapitre, les deux principaux objectifs de ce mémoire seront discutés. Le premier objectif était d'effectuer une revue systématique de la littérature scientifique sur l'utilisation des mesures physiologiques, plus particulièrement du BIS, pour la détection de la douleur chez les patients incapables de communiquer. Ensuite, le deuxième objectif était d'étudier la relation entre le BIS et la nociception de façon expérimentale. Finalement, les forces et les limites ainsi que les retombées scientifiques, cliniques et sociales liées à l'étude seront discutées.

6.1 OBJECTIF 1: REVUE DE LA LITTÉRATURE

Le premier objectif de ce mémoire était d'effectuer une revue de la littérature scientifique sur l'utilisation des mesures physiologiques, plus particulièrement du BIS dans l'évaluation de la nociception chez les patients incapables de communiquer. Cette revue systématique de la littérature nous a également permis d'orienter la méthodologie pour la réalisation de notre deuxième objectif qui visait à étudier la relation entre le BIS et la nociception.

Le moniteur BIS, un outil qui sert à évaluer le niveau d'anesthésie chez des patients inconscients, est possiblement un outil prometteur pour l'évaluation de la nociception. Plusieurs études ont été menées sur la pertinence de son utilisation dans l'évaluation de la douleur auprès d'une clientèle incapable de communiquer verbalement. Les études, effectuées dans un contexte d'anesthésie générale au BO, recensées lors de la revue systématique révèlent que les stimulations nociceptives semblent faire augmenter significativement la valeur du BIS (Dierckens, Fleyfel, Robin, Legrand, Borel, Gambier, Vallet, Lebuffe, 2007; Ekman *et al.*, 2004; Hans *et al.*, 2006; Takamatsu *et al.*, 2006). De plus, ces études suggèrent certaines variables à considérer lors de la réalisation d'études portant sur le BIS, notamment l'importance de contrôler l'administration des doses d'opioïdes (Lysakowski, Dumont, Pellegrini, Clergue, Tassonyi, 2001; Sebel, Lang, Rampil, White, Cork, Jopling, Smith, Glass, Manberg, 1997) et prendre en considération l'effet de l'administration des BNM (Hans *et al.*, 2006). De plus, il est important de cibler

un concentration alvéolaire minimale (MAC) de sévoflurane entre 1,0 et 1,3 afin d'être en mesure de détecter une réaction musculaire en lien avec la nociception (Sandin, Thorn, Dahlqvist, Wattwil, Azelsson, Wattwil, 2002; Takamatsu *et al.*, 2006).

Pour leur part, les études effectuées à l'USI suggèrent également que le BIS augmente significativement lors de procédures nociceptives de routine telles la mobilisation et la succion endotrachéale (Brocas *et al.*, 2002; Gélinas *et al.*, 2011; Haenggi, Ypparila-Wolters, Bieri, Steiner, Takala, Korhonen, Jakob, 2008; Li *et al.*, 2009). De plus, certains auteurs démontrent même dans ce contexte qu'une médication analgésique vient contrer cette augmentation du BIS lors d'une procédure nociceptive (Brocas *et al.*, 2002; Haenggi *et al.*, 2008).

Ainsi, plusieurs études répertoriées lors de cette revue systématique ont démontré une augmentation du BIS lors d'un stimulus nociceptif ou d'une procédure douloureuse, quoiqu'aucune étude n'ait démontré si cette augmentation était spécifique à la nociception. De plus, la revue de la littérature a démontré l'importance de contrôler certaines variables possiblement confondantes lors de notre étude, notamment l'administration de certains médicaments, tels les agents anesthésiques, les opioïdes et les BNM. Également, aucune étude antérieure n'a tenu compte de la subjectivité de la douleur, élément considéré essentiel dans toute étude portant sur la douleur. Plus précisément, dans ces études les stimuli nociceptifs n'étaient pas individuellement ajustés en fonction de chaque participant au préalable. Ils étaient plutôt provoqués par des procédures usuelles appliquées à l'ensemble des participants, tels que la laryngoscopie ou l'aspiration endotrachéale. Cette revue systématique a donc orienté le lieu de l'étude hors du contexte de l'USI, dans un milieu permettant le contrôle de plusieurs variables, soit le BO. De plus, connaissant l'importance de ce contrôle afin de pouvoir déterminer la relation entre le BIS et la nociception, un devis quasi expérimental a été choisi pour notre étude et une population ressemblant de près à la clientèle cible, soit des patients en attente de chirurgie électorale sous anesthésie générale a été choisie. Ce choix a également permis de prédéterminer les stimuli nociceptifs subjectivement chez nos participants avant qu'ils ne soient sous anesthésie générale.

6.2 OBJECTIF 2 : RELATION ENTRE LE BIS ET LA NOCICEPTION

Le deuxième objectif de ce mémoire était d'étudier la relation entre le BIS et la nociception de façon expérimentale. L'étude quasi expérimentale que nous avons effectuée comportait deux objectifs spécifiques : 1) Décrire les changements au niveau du BIS en réponse à des stimuli nociceptifs d'intensité modérée (40/100) et sévère (70/100); 2) Examiner la Se et la Sp du BIS dans la distinction de stimuli nociceptifs d'intensité modérée (40/100) et sévère (70/100).

6.2.1 Changements au niveau du BIS en réponse à des stimuli nociceptifs

Le premier objectif spécifique était de décrire les changements au niveau du BIS en réponse à des stimuli nociceptifs d'intensité modérée et sévère. Concernant les changements au niveau du BIS en réponse à des stimuli nociceptifs d'intensité modérée (40/100) et sévère (70/100), nous avons observé une augmentation significative du BIS lors des stimuli nociceptifs de différentes intensités. Nos résultats vont dans le même sens que les résultats d'études antérieures effectuées chez les patients sous anesthésie générale (Ekman *et al.*, 2004; Diercken *et al.*, 2007; Hans *et al.*, 2006; Sandin *et al.*, 2008; Takamatsu *et al.*, 2006). Par exemple, Ekman *et al.* (2004) ont rapporté une augmentation significative du BIS pendant la laryngoscopie [moyenne of 6,3 (+/- 6,6)]. Similairement, Takamatsu *et al.* (2006) ont noté une augmentation statistiquement significative du BIS lors de stimuli de nature électrique comparativement aux valeurs en absence de stimulation. Toutefois, contrairement à ces études (Ekman *et al.*, 2004; Takamatsu *et al.*, 2006), nous n'avons pas effectué ou appliqué une procédure douloureuse standard (ex. : laryngoscopie) à l'ensemble des participants en assumant que cette stimulation soit perçue de la même façon pour chacun des participants. Nous avons plutôt déterminé la température d'une thermode qui provoquait une douleur d'intensité modérée et sévère de manière subjective avec chaque participant. De plus, nous avons contrôlé plusieurs variables possiblement confondantes. Ainsi, contrairement aux études antérieures, nos résultats démontrent que l'augmentation du BIS était fort probablement reliée à la nociception.

6.2.2 Changements de l'EMG lors des stimulations nociceptives

Plusieurs études ont examiné la relation entre l'EMG et le BIS. En fait, il est maintenant bien connu qu'il existe une corrélation entre le BIS et les valeurs de l'EMG (Dahaba *et al.* 2004). En présence d'activité musculaire, les valeurs du BIS tendent à augmenter (Riess, Graefe, Goeters, Van Aken et Bone, 2002) et peuvent être source de sous estimation du niveau de sédation (O'Connor, Kress, Pohlmann 1998; Renna, Wigmore, Mofeez, Gillbe, 2002). De plus, certaines études démontrent que l'administration d'un BNM engendre une diminution de l'activité musculaire. Le BIS se voit ainsi diminué de façon significative et peut être source de sur estimation du niveau de sédation (Messner, Beese, Romstoeck, 2003; Vivien *et al.*, 2003).

Dans la présente étude, afin de mesurer l'impact possible de l'activité musculaire (EMG), nous avons documenté la puissance en décibels des gammes de fréquences d'EMG supérieures à 70 Hz telle que fourni par le moniteur BIS, et ceux pendant les deux stimuli nociceptifs. Nous n'avons pas détecté de changements significatifs au niveau de l'EMG lors des deux stimulations nociceptives. Alors, nous pouvons conclure que les valeurs de l'EMG ne sont pas une variable confondante dans nos résultats. Il est toutefois important de noter que l'ensemble de nos participants avait reçu une dose de BNM. Néanmoins, la méthode de la présente étude a été conçue afin de tenir compte de la diminution possible du BIS suite à l'administration d'un BNM. Après l'administration du BNM et l'induction de l'anesthésie, une période d'attente a été initiée pour permettre la stabilisation du BIS avant de débiter les procédures expérimentales. Alors, même si les participants ont potentiellement subi une diminution de la valeur BIS suite à l'administration du BNM, cette diminution a eu lieu avant même le début des procédures expérimentales et n'a pas eu d'influence sur la relation entre le BIS et la nociception dans notre étude.

L'influence de l'EMG sera un élément important à considérer lors de la poursuite des études en lien avec le BIS à l'USI. Les études effectuées sur l'utilisation du BIS pour l'évaluation du niveau de sédation lorsque l'individu n'est pas sous l'effet de BNM, tel qu'à l'USI, ont révélé des résultats différents que de ceux obtenus dans le contexte du BO

chez les participants ayant reçus des BNM (De Deyne, Strays, Decruyenaere, Creupelandt, Hoste, Colardyn, 1998; Frenzel, Greim, Sommer, Bauerle, Roewer, 2002; Simmon, Riker, Prato, Fraser, 1999). En fait, la corrélation entre le niveau de sédation et le BIS à l'USI, lorsque l'individu ne reçoit pas de BNM, est de faible à satisfaisante. Renna et collaborateurs (2003) dans une étude observationnelle à l'USI ont démontré qu'il n'y avait pas de corrélation significative entre le BIS et les scores d'une échelle de sédation ($r = 0,32$, $p = 0,10$) (Renna *et al.*, 2002). Frenzel et collaborateurs (2002), de leur côté, ont démontré une corrélation de niveau satisfaisante ($r = 0,55$, $p = 0,005$) chez 11/19 de leurs participants et l'absence de corrélation chez 8/19 (Frenzel *et al.*, 2002). Renna et collaborateurs (2002) propose que l'influence de l'EMG explique en partie l'absence de corrélation, car ils ont démontré une forte corrélation entre le BIS et l'EMG ($r = 0,88$; $p < 0,0001$). De plus, Frenzel et collaborateurs (2002) proposent que l'influence de l'EMG soit possiblement responsable du fait que la corrélation soit plus faible entre le BIS et la sédation à l'USI par rapport à ce qui a été démontré dans les études au BO (Frenzel *et al.*, 2002). En conclusion, lorsque le BIS est utilisé en absence de bloqueurs neuromusculaires, il est essentiel d'évaluer l'effet de l'EMG sur le BIS avant de tirer des conclusions (Renna *et al.*, 2002).

6.2.3 Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) du BIS dans la distinction des stimuli nociceptifs d'intensité modérée et sévère

Le deuxième objectif spécifique de l'étude était d'examiner la Se et la Sp du BIS à distinguer les stimuli nociceptifs d'intensité modérée (40/100) et sévère (70/100) chez une clientèle sous anesthésie générale au BO. À notre connaissance, cette étude est la première à évaluer la Se et la Sp du BIS en fonction d'un stimulus nociceptif prédéterminé par les participants à l'aide de la mesure étalon, l'évaluation subjective. À la lumière de nos résultats, les valeurs de Se et de Sp ne supportent pas l'utilisation du BIS comme outil pour distinguer différentes intensités de stimuli nociceptifs. Cette affirmation ne s'applique toutefois que dans le contexte du BO, auprès de participants sous anesthésie générale.

6.3. FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE

6.3.1. Forces

Cette étude se distingue en étant la première à avoir examinée la relation entre le BIS et les stimuli nociceptifs d'intensité modérée et sévère. De plus, l'étude se démarque par ses stratégies méthodologiques afin d'en assurer la qualité scientifique (validité et rigueur). Tout d'abord, le choix d'un devis quasi expérimental a permis l'exploration de la relation entre le BIS et la nociception, en assurant le contrôle de plusieurs biais potentiels (opiacés, BNM et MAC). En plus, le devis intra sujet a contrôlé plusieurs biais possibles provenant de la variabilité potentielle entre participants et a permis de tenir compte de la subjectivité de la perception de la douleur ce qui a contribué à améliorer la validité interne de l'étude.

La rigueur de l'étude a été assurée en standardisant les procédures expérimentales pour chaque participant. L'ensemble des participants a reçu des stimuli de nature thermique d'intensité modérée (40/100) et sévère (70/100) au niveau de l'avant-bras, d'une même durée. Le nombre d'intervenants effectuant les procédures expérimentales a été limité et toutes les prises de mesures ont été effectuées soit par l'étudiante ou la stagiaire de recherche permettant l'uniformisation des procédures expérimentales, réduisant ainsi le risque de différences interobservateurs.

6.3.2. Limites

La première limite de l'étude est reliée au devis quasi expérimental, c'est-à-dire, l'absence de randomisation. En fait, nous avons eu recours à un échantillon de convenance pour des raisons logistiques. Les patients recrutés ayant été programmés le matin pour leur chirurgie ont été priorisés pour la phase expérimentale de l'étude.

La population de l'étude a été choisie pour permettre le contrôle de plusieurs variables pouvant possiblement confondre la relation entre le BIS et la nociception. Les patients en santé ou atteints de maladies systémiques légères (I ou II sur le système de classification de statut physique de l'American Society of Anesthesiologists- ASA) et devant subir une

chirurgie électorive sous anesthésie générale au BO ont alors été ciblés. Cependant, les patients à l'USI souffrent très souvent de maladies systématiques sévères menaçant la vie (III ou IV sur le système de classification de statut physique de l'American Society of Anesthesiologists - ASA) et alors, sont habituellement plus malades que les participants à cette étude. Ce choix méthodologique a permis d'améliorer la validité interne de l'étude, en évitant que diverses pathologies systématiques influencent la relation entre le BIS et la nociception. Néanmoins, par le fait même, ces choix réduisent la validité externe de l'étude. De plus, la généralisation des résultats est également limitée, car les patients à l'USI sont généralement moins profondément sédationnés que ceux sous anesthésie générale.

En plus, même si nous avons standardisé le protocole anesthésique, le protocole visait une valeur de BIS de base entre 20 et 50 afin de tenir compte de la variabilité des pratiques anesthésiques du milieu. En effectuant des sous catégories de participants pour les analyses, nous avons pu identifier une différence statistiquement significative dans l'augmentation du BIS lors de la stimulation nociceptive, en fonction du niveau d'anesthésie. Ces résultats suggèrent que si nous avions visé un BIS de base entre 40-60, avant le début de la phase expérimentale, la hausse du BIS lors des stimuli nociceptifs aurait fort probablement été supérieure, mais n'aurait pas reflété la pratique au BO.

Nous avons conclu que l'administration de BNM n'était pas une variable confondante dans les résultats de notre étude. Néanmoins, considérant que l'ensemble des nos participants avaient reçu une dose de BNM, il est possible que cette administration ait pu provoquer une atténuation des résultats chez l'ensemble des patients.

Une autre limite de cette étude se situe au niveau de la nature des stimuli nociceptifs appliqués. En fait, nous avons appliqué un stimulus nociceptif de nature thermique, de courte durée au niveau de l'avant-bras des participants. La nature et la durée du stimuli n'est pas vraiment comparable à un stimuli douloureux clinique par exemple de nature chirurgicale ou traumatique qu'un patient dans un milieu de soins aigus peut ressentir.

6.4. RETOMBÉES

6.4.1. Retombées scientifiques

Nos résultats permettent donc de constater que le BIS peut avoir un rôle potentiel dans la détection de la nociception chez la clientèle sous sédation et ventilée mécaniquement puisqu'il augmente lors de stimuli nociceptifs d'intensité modérée et sévère. Toutefois, considérant que l'augmentation du BIS était significativement plus élevée pendant les stimuli nociceptifs chez les individus ayant un niveau de sédation plus léger, il est justifié de poursuivre les études à l'USI où les patients sont généralement moins sédationnés. De plus, plusieurs questions persistent quant à l'influence de l'EMG sur le BIS dans ce contexte et demanderont des études supplémentaires. Dans l'éventuelle poursuite des études sur le BIS à l'USI, où les patients ne sont généralement pas sous l'effet de BNM, il demeurera important d'évaluer l'effet de l'EMG sur le BIS avant de tirer des conclusions sur la relation entre le BIS et la nociception.

6.4.2. Retombées cliniques

Il n'y a pas de retombées cliniques directes résultant de cette étude. Néanmoins, l'étude fournit des résultats prometteurs justifiant la poursuite des études sur l'utilisation du BIS pour l'évaluation de la douleur auprès des patients sous sédation et ventilés mécaniquement à l'USI, ce qui constitue un premier pas vers l'amélioration de la qualité de l'évaluation de la douleur chez cette clientèle. L'utilisation d'une mesure physiologique d'évaluation de la douleur, pourrait possiblement contribuer au soulagement de la douleur, ainsi qu'à diminuer la progression de la douleur aiguë en douleur chronique. Ces facteurs peuvent ultimement améliorer la qualité de vie de patients sous sédation et ventilés mécaniquement à l'USI.

6.4.3. Retombées sociales

La douleur chronique est un fardeau socio-économique en raison de nombreuses consultations médicales, d'examens diagnostiques ainsi que des traitements

pharmacologiques et non pharmacologiques (Choinière, 2003; Kaarola *et al.*, 2003). La douleur chronique provoque également des coûts indirects reliés à la non-productivité des individus qui en souffrent. Les coûts économiques sont très importants, mais ne se comparent aucunement aux impacts humains, tels que la douleur en soi, la souffrance et la réduction de la qualité de vie. Nous croyons que l'utilisation d'une mesure plus objective de la douleur chez des individus incapables de communiquer verbalement à l'USI pourrait contribuer à réduire la progression de la douleur aiguë vers la douleur chronique et à réduire ce fardeau socio-économique et humain qui y est associé.

6.5. CONCLUSION

En conclusion, un stimulus nociceptif d'intensité modérée (40/100) et sévère (70/100) provoque une augmentation significative du BIS. L'amplitude de cette variation est probablement trop faible pour être utile cliniquement dans l'évaluation de la nociception dans le contexte du BO où les patients sont sous anesthésie générale. De plus, dans ce contexte le BIS ne s'avère pas très sensible (40,0 %) ni spécifique (73,3 %) dans la distinction de stimuli nociceptifs expérimentaux d'intensité modérée et sévère. Néanmoins, les résultats suggèrent que le BIS pourrait augmenter davantage auprès des patients ayant un niveau de sédation moins profond, comme la clientèle à l'USI. Les conclusions de cette étude s'avèrent très prometteuses, puisqu'elles permettent d'envisager la poursuite des études auprès de la clientèle à l'USI.

REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements vont à toute ma famille et mes amis, mais plus particulièrement, mes filles, Amber, Chloé et Daphnée. Merci pour votre compréhension, votre patience et surtout pour vos mots d'encouragement au quotidien. Vous avez toujours su dire les bons mots au bon moment.

À ma directrice Patricia et à mon directeur Yannick, merci d'avoir cru en moi et d'avoir accepté de m'accompagner dans mon projet. Votre rigueur, votre disponibilité et vos conseils ont su stimuler ma curiosité intellectuelle et m'ont permis d'acquérir des connaissances et des habiletés nouvelles qui me seront toujours précieuses.

Je tiens également à remercier toute l'équipe de recherche qui a collaboré de près où de loin à la réalisation de ce projet, plus particulièrement, Elizabeth Parenteau-Goudreault, Maya Atallah et Jean-Pierre Tétreault pour leur aide précieuse dans la collecte des données au bloc opératoire. Un grand merci à Bruno Lavoie, chef du programme en soins chirurgicaux au CHUS de nous avoir permis de réaliser ce projet au CHUS et à son équipe de la clinique préopératoire à la chirurgie (Lucie St-Martin) et du bloc opératoire à l'Hôtel-Dieu (Yvan Poudrier).

Merci beaucoup à toutes mes collègues de travail pour leurs petits mots d'encouragement au quotidien. Un merci tout particulier à la direction des soins infirmiers du CHUS, plus particulièrement, Hélène Loiselle et Céline Gervais pour leur soutien.

Je tiens également à souligner l'apport de la Fondation des infirmières et infirmiers de Canada (FIIC), le Réseau québécois de la recherche sur la douleur (RQRD) et de l'Université de Sherbrooke pour le soutien financier sur ce projet.

Enfin, ce projet n'aurait pas été possible sans les patients qui ont généreusement accepté de participer, afin de contribuer à l'amélioration de la qualité des soins chez les patients incapables de communiquer verbalement à l'unité de soins intensifs.

RÉFÉRENCES

Agrément Canada. (2012). Normes services de soins intensifs. Document téléaccessible à

l'adresse URL :

<<https://www3 accreditationcanada.ca/StandardsOnline/stdQmentumV7.aspx?Std=bnxt5eJx+rSRhcG/s81BWJri9Ww46lAHUJFxBDhmEHvZ2lhOWOL90Cyw3BK2vPyfSWir5CBs4i0=>>>

Aïssauoi Y, Zeggwagh A, Zekraoui A, Abidi K, Abouqal R. (2005). Validation of a Behavioral Pain Scale in Critically Ill, Sedated, and Mechanically Ventilated Patients. *Anesthesia & Analgesia*, 101, 1470-1476.

Apfelbaum J-L, Chen C, Mehta S, Gan T. (2003). Postoperative Pain Experience: Results from a National Survey Suggest Postoperative Pain Continues to Be Undermanaged. *Anesthesia Analgesia*, 97 (2), 534-540.

Brocas E, Dupont H, Paugam-Burtz C, Servin F, Mantz J, Demonts J-M. (2002). Bispectral index variations during tracheal suction in mechanically ventilated critically ill patients: effect of an alfentanil bolus. *Intensive Care Medicine*, 28 (2), 211-213.

Bushnell M, Duncan G, Hofbauer R, Ha B, Chen J-I, Carrier B. Pain perception: Is there a role for primary somatosensory cortex? *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96 (14), 7705-7709.

- Choinière M. (2003). Le traitement inadéquat de la douleur: un fléau insidieux. *Le Médecin du Québec*, 38 (6), 45-48.
- Cullen L, Greiner J, Titler M. (2001). Pain Management in the Culture of Critical Care. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 13 (2), 151-166.
- Dahaba, A., Mattweber, M., Fuchs, A., Zenz, W., Rehak, P., Werner, L., Metzler, H. (2004). The Effect of Different Stages of Neuromuscular Block on the Bispectral Index and the Bispectral Index-XP Under Remifentanyl / Propofol Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 99 (3), 781-787.
- De Deyne, C., Strays, M., Decruyenaere, J., Creupelandt, J., Hoste, E., Colardyn, F. (1998). Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patient. *Intensive Care Medicine*, 24 (12), 1294-1298.
- Dierckens, E., Fleyfel, M., Robin, E., Legrand, A., Borel, M., Gambier, L., Vallet, B., Lebuffe, G.. (2007). Is entropy a monitor for the guidance of intraoperative analgesia? *Annals Française d'Anesthésie et de Réanimation*, 26 (2), 113-118.
- Dunwoody C, Krenzischek D, Pasero C, Rathmell J, Polomano R. (2008). Assessment, Physiological Monitoring, and Consequences of Inadequately Treated Acute Pain. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 23 (1A), S15-S27.
- Ekman A, Brudin L, Sandin R. (2004). A Comparison of Bispectral Index and Rapidly Extracted Auditory Evoked Potentials Index Responses to Noxious Stimulation During Sevoflurane Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 99, 1141-1146.

- Sandin, M., Thorn, S-E., Dahlqvist, A., Wattwil, L., Axelsson, K., Wattwil, M. (2008). Effects of pain stimulation on bispectral index, heart rate and blood pressure at different minimal alveolar concentration values of sevoflurane. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 52 (3), 420-426.
- Sebel, P., Lang, E., Rampil, I., White, P., Cork, R., Jopling, M., Smith, N., Glass, P., Manberg, P. (1997). A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesthesia & Analgesia*, 84 (4), 891-899.
- Sleigh, J., Steyn-Ross, D., Steyn-Ross, M., Williams, M., Smith, P. (2001). Comparison of changes in electroencephalographic measures during induction of general anaesthesia: influence of the gamma frequency band and electromyogram signal. *British Journal of Anaesthesia*, 86 (1), 50-58.
- Simmons, L., Riker, R., Prato, B., Fraser, G. (1999). Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Critical Care Medicine*, 27 (8), 1499-1504.
- Garcia Lizana F, Perez Bota D, De Cubber M et Vincent J-L. (2003). Long-term outcome in ICU patients: What about quality of life? *Intensive Care Medicine*, 29 (8), 1286-1293.
- Gatchel R. (2005). *Clinical Essentials of Pain Management*. Washington DC: American Psychological Association.

- Gélinas C, Fortier M, Viens C, Fillion L, Puntillo K. (2004). Pain assessment and management in critically ill intubated patients : a retrospective study. *American Journal of Critical Care*, 13 (2), 126-35.
- Gélinas C, Fillion L, Puntillo K, Viens C, Fortier, M. (2006). Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool in Adult Patients. *American Journal of Critical Care*, 15 (4), 420-427.
- Gélinas C, Johnston C. (2007). Pain Assessment in the Critically Ill Ventilated Adult: Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and Physiologic Indicators. *Clinical Journal of Pain*, 23 (6), 497-505.
- Gélinas C, Fillion L, Puntillo K. (2008). Item selection and content validity of the Critical-Care Pain Observation Tool for non-verbal adults. *Journal of Advanced Nursing*, 65 (1), 203-216.
- Gélinas C, Harel F, Fillion L, Puntillo K, Johnston C. (2009). Sensitivity and Specificity of the Critical-Care Pain Observation Tool for the Detection of Pain in Intubated Adults After Cardiac Surgery. *Journal of Pain and Symptom Management*, 37 (1), 58-67.
- Gélinas C, Arbour C. (2009). Behavioral and physiologic indicators during a nociceptive procedure in conscious and unconscious mechanically ventilated adults: Similar or different? *Journal of Critical Care*, 24 (4), 628.e7-628.e17.

- Gélinas C. et Arbour C. (2010). Are vital signs valid indicators for the assessment of pain in postoperative cardiac surgery ICU adults? *Intensive and Critical Care Nursing*, 26, 83-90.
- Gélinas C, Tousignant-Laflamme Y, Tanguay A et Bourgault, P. (2011). Exploring the validity of the bispectral, the Critical-Care Pain Observation Tool and vital signs for the detection of pain in sedated and mechanically ventilated critically ill adults: A pilot study. *Intensive and Critical Care Nursing*, 27, 46-52.
- Haenggi, M., Ypparila-Wolters, H., Bieri, C., Steiner, C., Takala, J., Korhonen, I., Jakob, S. (2005). Entropy and bispectral index for assessment of sedation, analgesia and the effects of unpleasant stimuli in critically ill patients: an observational study. *Critical Care*, 12 (5), R119.
- Hans P, Giwer J, Brichant J-F, Dewandre P-Y, Bonhomme V. (2006). Effect of an intubation dose of rocuronium on spectral entropy and bispectral index responses to laryngoscopy during propofol anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 97 (6), 842-847.
- Herr K, Coyne P, Manworren R, McCaffery M, Merkel S, Pelost-Kelly J, Wild L. (2006). Pain assessment in the nonverbal patient: Position statement with clinical practice recommendations. *Pain Management Nursing*, 7 (2), 44-52.
- Herr K, Coyne P, McCaffery M, Manworren R, Merkel S. (2011). Pain Assessment in the Patient Unable to Self-Report: Position Statement with Clinical Practice Recommendations. *Pain Management Nursing*, 12 (4), 230-250.

International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy (IASP). (1979). Pain terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain*, 6, 249-52.

IASP. (1994). Pain terminology. Document téléaccessible à l'adresse URL : <
http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=PAIN_Definitions#Pain>

Kaarlola A, Pettila V, Kekki P. (2003). Quality of life six years after intensive care. *Intensive Care Medicine*, 29, 1294-1299.

Kehlet H, Jensen T, Wolff C. (2006). Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*, 367, 1618-1625.

Kelley S. (2007). *Monitoring Consciousness Using the Bispectral Index During Anesthesia: A Pocket Guide for Clinicians 2^e Edition*. Colorado: Covidien.

Li D, Miaskowski C, Burkhardt D, Puntillo K. (2009). Evaluations of physiologic reactivity and reflexive behaviours during noxious procedures in sedated critically ill patients. *Journal of Critical Care*, 24 (3), 472.e9-472.e13.

Ljungqvist, O, Nygren, J, Soop, M, Thorell, A. (2005). Metabolic perioperative management: Novel concepts. *Current Opinion in Critical Care*, 11 (4), 295-299.

Lysakowski, C., Dumont, L., Pellegrini, M., Clergue, F., Tassonyi, E. (2001). Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanyl and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 97 (6), 842-847.

- Main C, Spanswick C. (2000). Pain Management: An Interdisciplinary Approach. Toronto: Harcourt Publishers Limited.
- Marchand, S. (2009). Le phénomène de la douleur. 2^e Éd. Montréal : Chenelière Éducation.
- Marik, P, Raghavan, M. (2004). Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Medicine*, 30 (5), 748-756.
- Marmo L, Fowler S. (2010). Pain Assessment Tool in the Critically Ill Post-Open Heart Surgery Patient Population. *Pain Management Nursing*, 11 (3), 134-140.
- Messner, M., Beese, U., Romstock, J. (2003). The Bispectral Index Declines During Neuromuscular Block in Fully Awake Persons. *Anesthesia & Analgesia*, 97 (2), 488-491.
- Moulin D, Clark A, Speechley M, Morley-Forster P. (2002). Chronic Pain in Canada- Prevalence, traitement, impact and the role of opioid analgesia. *Pain Research & Management*, 7 (4), 179-184.
- O'Connor, M., Kress, J., Pohlmann, A. (1998). Pitfalls of monitoring sedation in the ICU with the bispectral index. *Anesthesiology*, 89 (3A), 461.
- Pasero C, Puntillo K, Li D, Mularski R, Grap J, Erstad B, Varkey B, Gilbert H, Medina J, Sessler C. (2009). Structured approaches to pain management in the ICU. *CHEST*, 135 (6), 1665-1672.

- Payen J-F, Bru O, Bosson J-L, Lagrasta A, Novel A, Dechaux, I, Lavagne P, Jacquot, C. (2001). Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Critical Care Medecine*, 29 (12), 2258-2263.
- Polomano R, Rathmell J, Krenzischek D, Dunwoody C. (2008). Emerging trends and new approaches to acute pain management. *Pain Management Nursing*, 9 (1), S33-S41.
- Puntillo K, Rietman Wild L, Bonham Morris A, Stanik-Hutt J, Thompson C, White C. (2002). Practices and Predictors of Analgesic Interventions for Adults Undergoing Painful Procedures. *Journal of Critical Care*, 11 (5), 415-431.
- Puntillo K. (2003). Pain Assessment and Management in the Critically Ill: Wizardry or Science? *American Journal of Critical Care*, 12 (4), 310-316.
- Rampril, I. (1998). A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*, 89 (4), 980-1002.
- Registered Nurses Association of Ontario (RNAO). (2002). Ligne directrice sur les pratiques exemplaires en soins infirmiers: Évaluation et prise en charge de la douleur.
- Registered Nurses Association of Ontario (RNAO). (2007). Nursing Best Practice Guideline: Assessment and Management of Pain Supplement.
- Renna, M., Wigmore, T., Mofeez, A., Gillbe, C. (2002). Biasing effect of the electromyogram on BIS: A controlled study during high-dose fentanyl induction. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 17 (6), 377-381.

- Riess, M., Graefe, A., Goeters, H., Van Aken, H., Bone, H. (2002). Sedation assessment in critically ill patients with bispectral index. *European Journal of Anesthesiology*, 19 (1), 18-22.
- Sandin, M., Thorn, S-E., Dahlqvist, A., Wattwil, L., Axelsson, K., Wattwil, M. (2008). Effects of pain stimulation on bispectral index, heart rate and blood pressure at different minimal alveolar concentration values of sevoflurane. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 52 (3), 420-426.
- Sebel, P., Lang, E., Rampil, I., White, P., Cork, R., Jopling, M., Smith, N., Glass, P., Manberg, P. (1997). A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesthesia & Analgesia*, 84 (4), 891-899.
- Simmons, L., Riker, R., Prato, B., Fraser, G. (1999). Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Critical Care Medicine*, 27 (8), 1499-1504.
- Stanik-Hutt J. (2003). Pain Management in Critically Ill. *Critical Care Nurses*, 23 (2), 99-103.
- Swinamer, D, Phang, P, Jones, R, Grace, M, King, G. (1988). Effect of routine administration of analgesia on energy expenditure in critically ill patients. *CHEST*, 93 (1), 4-10.
- Takamatsu I, Ozaki M, Kazama T. (2006). Entropy indices vs the bispectral index™ for estimating nociception during sevoflurane anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 96 (5), 620-626.

- Tousignant-Laflamme Y, Rainville P et Marchand S. (2005). Establishing a Link Between Heart Rate and Pain in Healthy Subjects: A Gender Effect. *The Journal of Pain*, 6 (6), 341-347.
- Tousignant-Laflamme Y, Bourgault P, Gelinas C, Marchand S. (2010). Assessing Pain Behaviors in Healthy Subjects Using the Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT): A Pilot Study. *The Journal of Pain*, 11 (10), 983-987.
- Treede R-D, Vania Apkarian A, Bromm B, Greenspan J, Lenz F. (2000). Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain*, 86 (2), 113-119.
- Turina, M, Miller, F, Tucker, C, Polk, H. (2006). Short-term hyperglycemia in surgical patients and a study of related cellular mechanisms. *Annals of Surgery*, 243 (6), 845-851.
- Turk D et Melzack R. (2011). *Handbook of pain assessment 3^e edition*. New York : The Guilford Press, p. 3-18.
- Young J, Siffleet J, Nikoletti S, Shaw T. (2006). Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated, unconscious and/or sedated patients. *Intensive and Critical Care Nursing*, 22 (1), 32-39.

ANNEXE A - Lettres d'approbation du comité d'éthique

APPROBATION ET ATTESTATION
Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

ALLARD, Jacques, MD, médecine de famille (retraité)
 APRIL Marie-Josée, Ph.D. représentante en éthique, Faculté de médecine, vice-présidente
 BEAUPRÉ, Me Michèle, avocate, extérieur
 BRISSON, Sophie, avocate, extérieur
 BRODEUR, Louise, représentante du public
 CHAALALA, Chiraz, M.D., neurochirurgienne, CHUS
 CLICHE, Jocelyne, représentante du public
 CLOUTIER, Sylvie, pharmacienne, CHUS
 CLOUTIER, Yvan, représentant en éthique, extérieur
 CYR, Claude, M.D. pédiatre, CHUS
 DESROSIERS, Nicole, représentante du public (membre substitut)
 GAGNÉ, Ginette, représentante du public
 GRÉGOIRE, Nathalie, avocate, extérieur (membre substitut)
 LEBLOND, Julie, pharmacienne, CHUS
 POIRIER, Marie-Sol, M. Sc. (c), représentante en éthique
 ROBERGE, Jean-Pierre, représentant du public
 ROUSSEAU, Marie-Pierre, pharmacienne, CHUS
 TÉTRAULT, Jean-Pierre, M.D., anesthésiologiste, CHUS, président

En raison de son implication dans le projet de recherche, la personne suivante, membre du comité d'éthique, n'a pas participé à son évaluation ou à son approbation Dr Jean-Pierre Tétrault

Approbation demandée par: Pr Yannick Tousignant-Lafamme

Pre Patricia Bourgault

Pour le projet # 10-025

Étude de la relation entre l'indice bispectral et la douleur expérimentale chez des adultes sous anesthésie générale.

Approbation donnée par la vice-présidence le 16 février 2010 pour 12 mois.

☒ Protocole complet : Version 2 16 février 2010

☒ Formulaire de consentement principal : 9 février 2010 v. française

☐ Autre formulaire de consentement :

☐ Questionnaire(s) :

☐ Amendement # : . Date amendement :

☐ Autre :

Brochure / Monographie reçue pour évaluation:

En ce qui concerne l'essai clinique visé, à titre de représentant du Comité d'éthique de la recherche, je certifie que:

1. La composition de ce comité d'éthique satisfait aux exigences pertinentes prévues dans le titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.
2. Le comité d'éthique de la recherche exerce ses activités de manière conforme aux bonnes pratiques cliniques, et
3. Ce comité d'éthique a examiné et approuvé le formulaire de consentement et le protocole d'essai clinique qui sera mené par le chercheur susmentionné, au lieu d'essai indiqué. L'approbation et les opinions du présent comité ont été consignées par écrit.

16 février 2010

Signé par:

Marie-Josée April, Ph. D.
 Vice-présidente du comité

Date de la signature



COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE
EN SANTÉ CHEZ L'HUMAIN

Le 15 février 2010

Pr Yannick Tousignant-Laflamme
École de réadaptation

OBJET: Projet # 10-025

Étude de la relation entre l'indice bispectral et la douleur expérimentale chez des adultes sous anesthésie générale.

Pr Tousignant-Laflamme,

Le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke a évalué le protocole de recherche ainsi que les documents afférents à l'étude citée en objet de la lettre. La présente est pour vous informer que le CÉR a approuvé votre projet. À cet effet, veuillez trouver ci-joint le formulaire d'approbation.

Veuillez également trouver ci-joint, s'il y a lieu, le formulaire de consentement approuvé par le CÉR et portant le sceau d'approbation. Vous devez utiliser des photocopies de ce formulaire pour obtenir le consentement des sujets.

Nous avons avisé le directeur scientifique du Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel de l'approbation de votre projet. Vous devez attendre son autorisation avant de le débiter.

Espérant le tout à votre convenance, je vous prie d'agréer mes sentiments distingués.

Marie-Josée April, Ph. D.
Vice-présidente du comité

Téléphone 819 346-1110, poste 12856
Télécopieur 819 820-6498
Courrier électronique: ethique.chus@ssss.gouv.qc.ca
Site WEB: www.crc.chus.qc.ca

HÔPITAL FLEURIMONT
3001, 12^e Avenue Nord
Bureau Z5-3014
Sherbrooke (Québec) J1H 5N4



DES SOINS DE SOIN ET DES RECHERCHES

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE SHERBROOKE
Hôpital Fleurimont, 3001, 12^e Avenue Nord, Fleurimont (Québec) J1H 5N4
Hôtel-Dieu, 580, rue Bowen Sud, Sherbrooke (Québec) J1G 2E8
Téléphone : (819) 346-1110

Le 18 février 2010

A Pr Yannick Tousignant-Laflamme
École de réadaptation

OBJET: Projet # 10-025

Étude de la relation entre l'indice bispectral et la douleur expérimentale chez des adultes sous anesthésie générale.

Pr Tousignant-Laflamme,

Nous aimerions, par la présente, vous aviser que votre protocole de recherche cité en rubrique a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS.

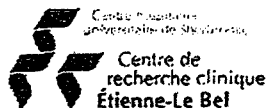
Les conditions requises à la réalisation de ce projet de recherche étant réunies, il nous fait plaisir de vous autoriser à débiter l'étude.

Vous souhaitant tout le succès escompté dans le déroulement de cette étude, je vous prie de croire à l'expression de mes sentiments les plus distingués.

Serge Marchand, Ph.D.
Directeur scientifique
Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel

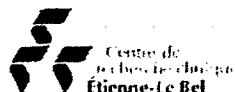
/hl

cc: Pre Patricia Bourgault



CENTRE DE RECHERCHE CLINIQUE ÉTIENNE-LE BEL
Hôpital Fleurimont, 3001, 12^e Avenue Nord, Fleurimont (Québec) J1H 5N4
Téléphone : (819) 346-1110 poste 12673 • Télécopieur : (819) 346-1115
courriel : recherche@chus.sherbrooke.ca

ANNEXE B - Formulaire de consentement version 1



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE SHERBROOKE
Hôpital Fleurymont, 3501, 12^e Ave. Nord, Fleurymont (Québec) J1H 5N4
Hôtel-Dieu, 580, rue Bowen Sud, Sherbrooke (Québec) J1G 2T8
Téléphone : (819) 346-1119

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Titre de l'étude : Étude de la relation entre l'indice bispectral et la douleur expérimentale chez des adultes sous anesthésie générale.

Investigateurs principaux : Pr Yannick Tousignant-Laflamme, PhL, Ph.D;
Pre Patricia Bourgault, inf., Ph.D.

Co-investigateurs : Dre Maya Atallah M.D.
Dr Jean-Pierre Tétrault M.D. MSc
Dre Sylvie Lafrenaye M.D. Ph.D.(c)
Andréanne Tanguay, inf., Ph.D.(c)

Vous êtes invité à participer à un projet de recherche. Le présent document vous renseigne sur les modalités de ce projet de recherche. S'il y a des mots ou des choses que vous ne comprenez pas, n'hésitez pas à poser des questions. Pour participer à ce projet de recherche, vous devrez signer le consentement à la fin de ce document. Nous vous en remettons une copie pour vos dossiers.

Information supplémentaire

Si vous avez des questions concernant la présente étude, vous pouvez contacter du lundi au vendredi entre 8 :00hres et 16 hres :

Pre Patricia Bourgault au 819-346-1110 poste 12885 ou

Pr Yannick-Tousignant-Laflamme au 819-346-1110 poste 12912 ou

Dre Maya Atallah au 819-346-1110 poste 14950.

BUT DE L'ÉTUDE

L'évaluation de la douleur chez les patients sous sédation profonde placés sur respirateur aux soins intensifs est encore un défi pour le personnel infirmier et médical. Il existe plusieurs méthodes d'évaluation de la douleur; elles ont leurs forces et faiblesses et des degrés de validité variables.

La recherche sur l'évaluation de la douleur chez les patients sous sédation et intubés est en pleine expansion. Or il n'existe toujours pas encore de pratique standard ce qui peut entraîner une sur-médication ou une sous-médication.

De plus, un bon nombre de ces patients pourraient ainsi développer des syndromes douloureux à leur sortie des soins intensifs, syndromes qui auraient pu être prévenus ou atténués par une meilleure évaluation et traitement de la douleur.

16 février 2010

Etude de la relation entre l'indice bispectral et la douleur expérimentale chez des adultes sous anesthésie générale.

Une étude préliminaire s'est déroulée aux soins intensifs chirurgicaux du CHUS Fleurimont sur l'utilisation de l'indice Bispectral (BIS) pour l'évaluation de la douleur chez les patients sous sédation et intubés aux soins intensifs.

Le BIS est un appareil (électrode) placé sur le front, qui permet d'évaluer le degré de sédation d'un patient. À la stimulation, comme une stimulation douloureuse, on s'attend à une augmentation des valeurs du BIS. Les données préliminaires ont montré que l'indice bispectral était augmenté lors des procédures douloureuses lorsque comparé au repos au lit. Ces données préliminaires sont très intéressantes, mais avant de proposer l'utilisation du BIS comme mesure complémentaire d'évaluation de la douleur, il faut démontrer qu'il y a bien un lien entre une stimulation douloureuse et les changements de valeurs de BIS de façon expérimentale, avant de procéder en clinique. Ceci sera fait en évaluant le BIS en lien avec la douleur au bloc opératoire pendant une anesthésie générale.

Si vous êtes connu pour des douleurs chroniques ou si vous avez pris des médicaments contre la douleur, veuillez avertir immédiatement l'infirmière de recherche.

DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Cette étude comporte trois volets.

1^{er} volet (S1) :

Tout d'abord, si vous êtes intéressé à participer, vous rencontrerez à la clinique préparatoire à la chirurgie une infirmière de recherche, qui vous expliquera le protocole et vous demandera de compléter avec elle un questionnaire d'évaluation qui permettra de s'assurer de votre admissibilité à l'étude.

Ce questionnaire servira également à avoir une vue d'ensemble de votre état de santé notamment vos antécédents médicaux, votre médication, et la prémédication prescrite par l'anesthésiologiste s'il y a lieu. Il contient aussi des informations personnelles (comme votre âge, votre sexe et votre diagnostic).

Durant cette visite, l'infirmière vous montrera et vous expliquera les tests auxquels vous serez soumis. Un premier test de douleur (S1) sera fait à ce moment-là et servira seulement à vous familiariser avec l'appareillage.

Tests de douleur (même test fait au 2^e et 3^e volet)

Ce test se fait avec une thermode (tige chauffante) qui produit des stimulations *non douloureuses* (40-44°C) et *douloureuses* (46-50°C) sur le bras. Ces températures ne peuvent pas vous brûler la peau. Pendant ce test, vous évalueriez votre perception de la douleur de façon verbale avec une échelle de 0 à 10. Nous vous demanderons de nous indiquer lorsque vous ressentirez une douleur modérée (4/10) et une douleur plus intense (7/10). La douleur provoquée ne durera que quelques secondes.

16 février 2010

Etude de la relation entre l'indice bispectral et la douleur expérimentale chez des adultes sous anesthésie générale.

Nous utiliserons une échelle numérique de douleur 0-10 où le 0 représente une absence de douleur et 10 la pire douleur que vous puissiez imaginer. Vous pourrez en tout temps retirer la thermode si vous jugez la stimulation trop douloureuse.

2° volet (S2)

Le jour de votre chirurgie, après votre entrée en salle d'opération, vous serez soumis à la même procédure testée lors de votre visite à la clinique préparatoire.

Avant l'anesthésie générale, un premier médicament dit narcotique vous sera administré par l'anesthésiologiste (fentanyl). Ce médicament est d'utilisation courante pour le début de l'anesthésie générale.

Après 7 minutes, une série de courtes stimulations douloureuses commencera (S2). À la première stimulation, nous vous demanderons alors de nous indiquer le moment où vous sentirez une douleur modérée (4/10) puis, après 2 minutes, une deuxième stimulation où vous nous indiquerez une douleur plus intense (7/10). Les températures qui ont produit ces intensités de douleur seront prises en note.

3° volet (S3)

Une fois sous anesthésie générale, une troisième série de stimulation sera répétée aux deux intensités auxquelles vous avez préalablement manifesté une douleur modérée (4/10) et plus intense (7/10). À ce moment-là, nous prendrons en note les variations de l'indice bispectral.

SHÉMA DU DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE :

| Séance | S ₁ | S ₂ | S ₃ |
|-------------------------|--|---|---|
| | Rencontre préparatoire à la chirurgie | Avant l'anesthésie générale | Sous anesthésie générale |
| Temps alloué | 15 minutes | 8 minutes | 2 minutes |
| Procédures douloureuses | Familiarisation avec la stimulation (douleur expérimentale par thermode) | Détermination des températures de stimulations qui engendreront une douleur modérée et plus intense | 2 stimulations douleur modérée et plus intense (durée de 30 secondes) |

RISQUES ET INCONVÉNIENTS

Les tests qui vous sont proposés sont d'usage courant au laboratoire de recherche sur la douleur du CHUS. Les tests de stimulation thermique peuvent s'avérer désagréables, causer de la douleur et entraîner un rougissement de la peau pendant les minutes qui suivent les stimulations. Cette procédure n'entraîne pas de dommages permanents ou de brûlures. En tout temps, vous pouvez demander à la personne qui effectue le test de cesser l'expérimentation.

16 février 2010

BIENFAITS POSSIBLES DE LA PARTICIPATION À CETTE ÉTUDE

Il n'y a pas de bénéfices directs pour vous reliés à la participation à cette étude. Par ailleurs, les informations recueillies au cours de l'étude permettront d'augmenter les connaissances et d'améliorer l'évaluation de la douleur chez les patients sous anesthésie générale et possiblement chez ceux sous sédation aux soins intensifs.

INDEMNISATION

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit par suite de l'administration d'un médicament ou de toute autre procédure reliée à l'étude, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé, sans frais de votre part.

En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits, ni ne libérez les chercheurs ou les institutions concernées de leurs responsabilités légales et professionnelles.

COÛTS/COMPENSATION

Vous aurez droit à un dîner à la cafétéria pendant la partie de l'étude qui se déroulera à la clinique préparatoire à la chirurgie.

PARTICIPATION VOLONTAIRE ET POSSIBILITÉ DE RETRAIT DU PROJET DE RECHERCHE

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable du projet ou à l'un de ses assistants.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit ou sur vos relations avec le chercheur responsable du projet et les autres intervenants. Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement de l'étude qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai.

Si vous vous retirez de l'étude ou en êtes retiré, l'information déjà obtenue dans le cadre de l'étude sera conservée aussi longtemps que nécessaire pour assurer la sécurité des patients et rencontrer les exigences réglementaires.

CONFIDENTIALITÉ

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable du projet ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de l'étude seront recueillis.

Tous ces renseignements recueillis au cours du projet demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la

Étude de la relation entre l'indice bispectral et la douleur expérimentale chez des adultes sous anesthésie générale.

confidentialité de ces renseignements, vous ne serez identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable du projet de manière sécuritaire.

Le chercheur responsable du projet utilisera les données à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet décrits dans le formulaire d'information et de consentement.

Les données pourront être publiées dans des revues médicales ou partagées avec d'autres personnes lors de discussions scientifiques. Aucune publication ou communication scientifique ne renfermera quoi que ce soit qui puisse permettre de vous identifier.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche ainsi que vos dossiers médicaux pourront être consultés par une personne mandatée par le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS ou par l'établissement, par une personne mandatée par des organismes publics autorisés. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin de votre participation au projet, seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire sécurisé maintenu par le chercheur.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis et les faire rectifier au besoin et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable du projet ou l'établissement détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique de l'étude, vous pourriez n'avoir accès à certaines de ces informations qu'une fois l'étude terminée.

PERSONNES RESSOURCES

Pour toute question ou lésion relative à cette étude, veuillez contacter l'investigateur principal, Pre Patricia Bourgault au (819) 346-1110 poste 12885 ou Pr Yannick Tousignant-Laflamme au poste 12912.

Si vous avez des questions ou commentaires concernant vos droits en tant qu'utilisateur du CHUS, vous pouvez contacter le Commissaire aux plaintes du CHUS au (819) 346-1110, poste 14525.

SURVEILLANCE DES ASPECTS ÉTHIQUES

Le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. De plus, nous nous engageons à lui soumettre pour approbation toute révision et toute modification apportée au protocole de recherche ou au formulaire d'information et de consentement.

Si vous désirez rejoindre l'un des membres de ce comité vous pouvez communiquer avec le Service de soutien à l'éthique de la recherche du CHUS au numéro 819-346-1110, poste 12856.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Je déclare avoir lu le présent formulaire d'information et de consentement, particulièrement quant à la nature de ma participation au projet de recherche et l'étendue des risques qui en découlent. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à toutes mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.

Je consens librement et volontairement à participer à ce projet.

| | | |
|---|--------------------------|------|
| Nom du participant (lettres moulées) | Signature du participant | Date |
|---|--------------------------|------|

| | | |
|------------------------------------|---------------------|------|
| Nom du témoin (lettres moulées) | Signature du témoin | Date |
|------------------------------------|---------------------|------|

| | | |
|--|---|------|
| Nom de la personne qui obtient le consentement (lettres moulées) | Signature de la personne qui obtient le consentement | Date |
|--|---|------|

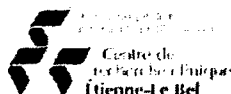
ENGAGEMENT DU CHERCHEUR

Je certifie qu'on a expliqué au sujet de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que j'ai répondu aux questions que le sujet de recherche avait à cet égard et que j'ai clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation, et ce, sans préjudice.

Je m'engage à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre copie signée au sujet de recherche.

| | | |
|---------------------------------------|------------------------|------|
| Nom du chercheur (lettres moulées) | Signature du chercheur | Date |
|---------------------------------------|------------------------|------|

ANNEXE C - Formulaire de consentement version 2



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE SHERBROOKE
Hôpital Fleurimont, 3001, 12^e Ave. Nord, Fleurimont (Québec) J1H 5N4
Hôtel-Dieu, 580, rue Bowen Sud, Sherbrooke (Québec) J1G 2E8
Téléphone : (819) 346-1110

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Titre de l'étude : Étude de la relation entre l'indice bispectral et la douleur expérimentale chez des adultes sous anesthésie générale.

Investigateurs principaux : Pr Yannick Tousignant-Laflamme, Pht., Ph.D;
Pre Patricia Bourgault, inf., Ph.D.

Co-Investigateurs : Robin Coleman inf. candidate Msc
Dre Maya Atallah M.D.
Dr Jean-Pierre Tétrault M.D. MSc
Dre Sylvie Lafrenaye M.D. Ph.D.(c)
Andréanne Tanguay, inf., Ph.D.(c)

Vous êtes invité à participer à un projet de recherche. Le présent document vous renseigne sur les modalités de ce projet de recherche. S'il y a des mots ou des choses que vous ne comprenez pas, n'hésitez pas à poser des questions. Pour participer à ce projet de recherche, vous devrez signer le consentement à la fin de ce document. Nous vous en remettrons une copie pour vos dossiers.

Information supplémentaire

Si vous avez des questions concernant la présente étude, vous pouvez contacter du lundi au vendredi entre 8 :00hres et 16 hres :

Pre Patricia Bourgault au 819-346-1110 poste 12885 ou

Pr Yannick-Tousignant-Laflamme au 819-346-1110 poste 12912 ou

Dre Maya Atallah au 819-346-1110 pagette 5833

BUT DE L'ÉTUDE

L'évaluation de la douleur chez les patients sous sédation profonde placés sur respirateur aux soins intensifs est encore un défi pour le personnel infirmier et médical. Il existe plusieurs méthodes d'évaluation de la douleur; elles ont leurs forces et faiblesses et des degrés de validité variables.

La recherche sur l'évaluation de la douleur chez les patients sous sédation et intubés est en pleine expansion. Or il n'existe toujours pas encore de pratique standard ce qui peut entraîner une sur-médication ou une sous-médication.

De plus, un bon nombre de ces patients pourraient ainsi développer des syndromes douloureux à leur sortie des soins intensifs, syndromes qui auraient pu être prévenus ou atténués par une meilleure évaluation et traitement de la douleur.

43
 44 Une étude préliminaire s'est déroulée aux soins intensifs chirurgicaux du CHUS
 45 Fleurimont sur l'utilisation de l'indice Bispectral (BIS) pour l'évaluation de la douleur
 46 chez les patients sous sédation et intubés aux soins intensifs.

47
 48 Le BIS est un appareil (électrode) placé sur le front, qui permet d'évaluer le degré de
 49 sédation d'un patient. À la stimulation, comme une stimulation douloureuse, on s'attend
 50 à une augmentation des valeurs du BIS. Les données préliminaires ont montré que
 51 l'indice bispectral était augmenté lors des procédures douloureuses lorsque comparé au
 52 repos au lit. Ces données préliminaires sont très intéressantes, mais avant de proposer
 53 l'utilisation du BIS comme mesure complémentaire d'évaluation de la douleur, il faut
 54 démontrer qu'il y a bien un lien entre une stimulation douloureuse et les changements
 55 de valeurs de BIS de façon expérimentale, avant de procéder en clinique. Ceci sera fait
 56 en évaluant le BIS en lien avec la douleur au bloc opératoire pendant une anesthésie
 57 générale.

58
 59 Si vous êtes connu pour des douleurs chroniques ou si vous avez pris des
 60 médicaments contre la douleur, veuillez avertir immédiatement l'infirmière de recherche.

61 DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

62
 63 Cette étude comporte trois volets.

64 1^{er} volet (S1) :

65
 66 Tout d'abord, si vous êtes intéressé à participer, vous rencontrerez à la clinique
 67 préparatoire à la chirurgie une infirmière de recherche ou une résidente senior
 68 d'anesthésiologie, qui vous expliquera le protocole et vous demandera de compléter
 69 avec elle un questionnaire d'évaluation qui permettra de s'assurer de votre admissibilité
 70 à l'étude.

71
 72 Ce questionnaire servira également à avoir une vue d'ensemble de votre état de santé
 73 notamment vos antécédents médicaux, votre médication, et la prémédication prescrite
 74 par l'anesthésiologiste s'il y a lieu. Il contient aussi des informations
 75 sociodémographiques (comme votre âge, sexe, poids, taille, niveau de scolarité, etc.)

76
 77 Durant cette visite, l'infirmière vous montrera et vous expliquera les tests auxquels vous
 78 serez soumis. Un premier test de douleur (S1) sera fait à ce moment-là et servira
 79 seulement à vous familiariser avec l'appareillage.

80 Tests de douleur (même test fait au 2^e et 3^e volet)

81
 82 Ce test se fait avec une thermode (tige chauffante) qui produit des stimulations *non*
 83 *douloureuses* (40-44°C) et *douloureuses* (46-50°C) sur le bras. Ces températures ne
 84 peuvent pas vous brûler la peau. Pendant ce test, vous évaluerez votre perception de la
 85 douleur sur une échelle électronique de 0 à 10 appelée échelle visuelle analogue. Nous
 86 vous demanderons de nous indiquer lorsque vous ressentirez une douleur modérée
 87 (4/10) et une douleur plus intense (7/10). La douleur provoquée ne durera que quelques
 88 secondes.

Étude de la relation entre l'indice bispectral et la douleur expérimentale chez des adultes sous anesthésie générale.

Nous utiliserons une échelle numérique de douleur 0-10 où le 0 représente une absence de douleur et 10 la pire douleur que vous puissiez imaginer. Vous pourrez en tout temps retirer la thermode si vous jugez la stimulation trop douloureuse.

2^e volet (S2) :

Le jour de votre chirurgie, après votre entrée en salle d'opération, vous serez soumis à la même procédure testée lors de votre visite à la clinique préparatoire.

Avant l'anesthésie générale, un premier médicament dit narcotique vous sera administré par l'anesthésiologiste (fentanyl). Ce médicament est d'utilisation courante pour le début de l'anesthésie générale.

Après 7 minutes, une stimulation douloureuse commencera (S2). Nous vous demanderons alors de nous indiquer le moment où vous sentirez une douleur modérée (4/10) puis une douleur plus intense (7/10) avec l'échelle visuelle analogue. Les températures qui ont produit ces intensités de douleur seront prises en note.

3^e volet (S3)

Une fois sous anesthésie générale, une troisième série de stimulation sera répétée aux deux intensités auxquelles vous avez préalablement manifesté une douleur modérée (4/10) et plus intense (7/10). À ce moment-là, nous prendrons en note les variations de l'indice bispectral.

SHÉMA DU DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE :

| Séance | S ₁ | S ₂ | S ₃ |
|-------------------------|--|---|---|
| | Rencontre préparatoire à la chirurgie | Avant l'anesthésie générale | Sous anesthésie générale |
| Temps alloué | 15 minutes | 8 minutes | 2 minutes |
| Procédures douloureuses | Familiarisation avec la stimulation (douleur expérimentale par thermode) | Détermination des températures de stimulations qui engendreront une douleur modérée et plus intense | 2 stimulations douleur modérée et plus intense (durée de 30 secondes) |

RISQUES ET INCONVÉNIENTS

Les tests qui vous sont proposés sont d'usage courant au laboratoire de recherche sur la douleur du CHUS. Les tests de stimulation thermique peuvent s'avérer désagréables, causer de la douleur et entraîner un rougissement de la peau pendant les minutes qui suivent les stimulations. Cette procédure n'entraîne pas de dommages permanents ou de brûlures. En tout temps, vous pouvez demander à la personne qui effectue le test de cesser l'expérimentation.

BIENFAITS POSSIBLES DE LA PARTICIPATION À CETTE ÉTUDE

Il n'y a pas de bénéfices directs pour vous reliés à la participation à cette étude. Par ailleurs, les informations recueillies au cours de l'étude permettront d'augmenter les connaissances et d'améliorer l'évaluation de la douleur chez les patients sous anesthésie générale et possiblement chez ceux sous sédation aux soins intensifs.

INDEMNISATION

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit par suite de l'administration d'un médicament ou de toute autre procédure reliée à l'étude, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé, sans frais de votre part.

En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits, ni ne libérez les chercheurs ou les institutions concernées de leurs responsabilités légales et professionnelles.

COÛTS/COMPENSATION

Nous vous remettons un coupon de stationnement à l'hôpital pour vous remercier d'avoir accepté de participer à l'étude.

PARTICIPATION VOLONTAIRE ET POSSIBILITÉ DE RETRAIT DU PROJET DE RECHERCHE

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable du projet ou à l'un de ses assistants.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit ou sur vos relations avec le chercheur responsable du projet et les autres intervenants. Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement de l'étude qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai.

Si vous vous retirez de l'étude ou en êtes retiré, l'information déjà obtenue dans le cadre de l'étude sera conservée aussi longtemps que nécessaire pour assurer la sécurité des patients et rencontrer les exigences réglementaires.

CONFIDENTIALITÉ

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable du projet ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de l'étude seront recueillis.

Tous ces renseignements recueillis au cours du projet demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la

177 confidentialité de ces renseignements, vous ne serez identifié que par un numéro de
 178 code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par
 179 le chercheur responsable du projet de manière sécuritaire.

180

181 Le chercheur responsable du projet utilisera les données à des fins de recherche dans
 182 le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet décrits dans le formulaire
 183 d'information et de consentement.

184 Les données pourront être publiées dans des revues médicales ou partagées avec
 185 d'autres personnes lors de discussions scientifiques. Aucune publication ou
 186 communication scientifique ne renfermera quoi que ce soit qui puisse permettre de vous
 187 identifier.

188

189 À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche ainsi que vos
 190 dossiers médicaux pourront être consultés par une personne mandatée par le Comité
 191 d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS ou par l'établissement, par
 192 une personne mandatée par des organismes publics autorisés. Toutes ces personnes
 193 et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

194

195 À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous
 196 rapidement vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin de
 197 votre participation au projet, seront conservés pendant un an après la fin du projet dans
 198 un répertoire sécurisé maintenu par le chercheur.

199

200 Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les
 201 renseignements recueillis et les faire rectifier au besoin et ce, aussi longtemps que le
 202 chercheur responsable du projet ou l'établissement détiennent ces informations.
 203 Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique de l'étude, vous pourriez n'avoir
 204 accès à certaines de ces informations qu'une fois l'étude terminée.

205

206 **PERSONNES RESSOURCES**

207

208 Pour toute question ou lésion relative à cette étude, veuillez contacter l'investigateur
 209 principal, Pre Patricia Bourgault au (819) 346-1110 poste 12885 ou Pr Yannick
 210 Tousignant-Laflamme au poste 12912.

211

212 Si vous avez des questions ou commentaires concernant vos droits en tant qu'utilisateur
 213 du CHUS, vous pouvez contacter le Commissaire aux plaintes du CHUS au (819) 346-
 214 1110, poste 14525.

215

216 **SURVEILLANCE DES ASPECTS ÉTHIQUES**

217

218 Le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS a approuvé ce
 219 projet de recherche et en assure le suivi. De plus, nous nous engageons à lui soumettre
 220 pour approbation toute révision et toute modification apportée au protocole de
 221 recherche ou au formulaire d'information et de consentement.

222

223 Si vous désirez rejoindre l'un des membres de ce comité vous pouvez communiquer
 224 avec le Service de soutien à l'éthique de la recherche du CHUS au numéro 819-346-
 225 1110, poste 12856.

226

227

228

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

Je déclare avoir lu le présent formulaire d'information et de consentement, particulièrement quant à la nature de ma participation au projet de recherche et l'étendue des risques qui en découlent. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à toutes mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.

Je consens librement et volontairement à participer à ce projet.

| | | |
|---|--------------------------|------|
| Nom du participant (lettres moulées) | Signature du participant | Date |
|---|--------------------------|------|

| | | |
|------------------------------------|---------------------|------|
| Nom du témoin (lettres moulées) | Signature du témoin | Date |
|------------------------------------|---------------------|------|

| | | |
|--|---|------|
| Nom de la personne qui obtient le consentement (lettres moulées) | Signature de la personne qui obtient le consentement | Date |
|--|---|------|

ENGAGEMENT DU CHERCHEUR

Je certifie qu'on a expliqué au sujet de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que j'ai répondu aux questions que le sujet de recherche avait à cet égard et que j'ai clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation, et ce, sans préjudice.

Je m'engage à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre copie signée au sujet de recherche.

| | | |
|---------------------------------------|------------------------|------|
| Nom du chercheur (lettres moulées) | Signature du chercheur | Date |
|---------------------------------------|------------------------|------|

ANNEXE D - Questionnaire sur l'état de santé



Des gens de cœur et d'excellence

Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke



Numéro du sujet : _____

QUESTIONNAIRE SUR L'ÉTAT DE SANTÉ

Date : _____
année / mois / jour

CONSENTEMENT

Formulaire remis le: _____

Formulaire de consentement lu attentivement par le/la patient(e): Oui ☐ Non ☐

Explications et réponses à ses informations fournies par: _____

Patient(e) accepte de participer à l'étude: Oui ☐ Non ☐

Formulaire de consentement du participant signé et daté par: _____

Une copie remise au participant: Oui ☐ Non ☐

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

Nom : _____ Prénom : _____

MEDICATION

Inscrivez tous les médicaments que vous prenez présentement
(prescrit, non prescrit, produits naturels, homéopathie, médecine chinoise ou autres)

| Nom du médicament | Dose | indication | Début |
|-------------------|------|------------|-------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

AVEZ-VOUS UN PROBLÈME DOULOUREUX? : ☐ NON ☐ OUI SI OUI, RÉPONDEZ AUX QUESTIONS CI-BAS

Comment votre douleur a-t-elle commencé ? _____

Depuis combien de temps ressentez-vous cette douleur : mois _____ année _____

* La mesure est effectuée selon l'attribution la plus

Depuis son apparition, votre douleur est-elle ? de pire en pire ☐ inchangée ☐ améliorée ☐

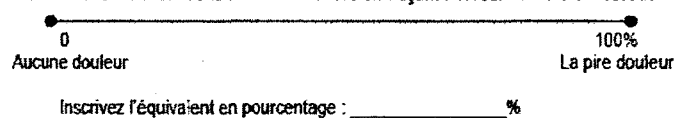
Décrivez en vos propres termes votre problème de douleur principal:

Mis à part votre problème de douleur principal, souffrez-vous de d'autres affections douloureuses : ☐ oui ☐ non

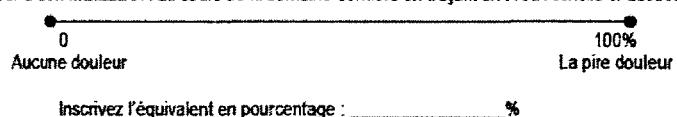
Précisez : _____

INTENSITÉ DE LA DOULEUR (Problème de douleur principal)

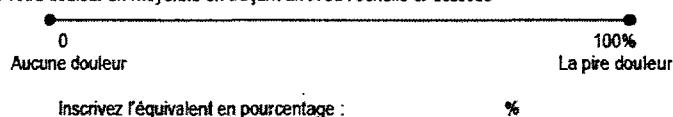
Évaluez votre douleur à son PIRE au cours de la semaine dernière en traçant un X sur l'échelle ci-dessous



Évaluez votre douleur à son MEILLEUR au cours de la semaine dernière en traçant un X sur l'échelle ci-dessous



Évaluez où se situe votre douleur en moyenne en traçant un X sur l'échelle ci-dessous



À quel moment de la journée votre douleur est la plus intense ?

- | | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> au réveil | <input type="checkbox"/> l'après-midi | <input type="checkbox"/> la nuit |
| <input type="checkbox"/> le matin | <input type="checkbox"/> le soir | <input type="checkbox"/> n'importe quel moment |

Qu'est-ce qui augmente votre douleur ?

Qu'est-ce qui diminue votre douleur ?

ACTIVITÉS PHYSIQUES

Combien de fois avez-vous pratiqué des activités physiques de 20 à 30 minutes par séance (ou plus) au cours des 3 derniers mois?

- | | | | |
|-----------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Aucune | <input type="checkbox"/> | environ 1 fois par semaine | <input type="checkbox"/> |
| Environ une fois par mois | <input type="checkbox"/> | environ 2 fois ou plus par semaine | <input type="checkbox"/> |
| Environ 2 à 3 fois par mois | <input type="checkbox"/> | environ 3 fois par semaine | <input type="checkbox"/> |
| | | 4 fois ou plus par semaine | <input type="checkbox"/> |

**ANNEXE E - Formulaire « Autorisation d'intégration d'un article en collaboration à
un mémoire » Article 1**

**AUTORISATION D'INTÉGRATION
D'UN ARTICLE ÉCRIT EN COLLABORATION
À UN MÉMOIRE OU UNE THÈSE**

Je (ou nous), soussignée(s), soussigné(s), co-auteur(s), co-auteur(s) de l'article intitulé :

L'utilité des mesures physiologiques dans l'évaluation de la douleur chez des patients ventilés

mécaniquement : une revue systématique de la littérature

reconnais (reconnaissons) que ledit article sera inclus comme partie constituante du mémoire ☒ de la thèse ☐

de l'étudiant(e) (nom) : **Robin Marie Coleman**

inscrit(e) au programme de **Sciences Cliniques (Sciences Infirmières)**

de la Faculté de **Médecine et des sciences de la santé** de l'Université de Sherbrooke

En foi de quoi, j'ai (nous avons) signé cet engagement en un nombre suffisant d'exemplaires*

Signature _____ Date : **29 / 05 / 2012**

Nom **Patricia Bourgault**

Coordonnées **École des sciences infirmières, Université de Sherbrooke**

819-346-1110 ext 12885

Signature _____ Date : **29 / 05 / 2012**

Nom **Yaphick Teesignant-Lafamme**

Coordonnées **École de réadaptation, Université de Sherbrooke**

819-346-1110 ext 12912

Signature _____ Date : _____

Nom _____

Coordonnées _____

Signature _____ Date : _____

Nom _____

Coordonnées _____

* Un exemplaire pour l'étudiante, l'étudiant, un exemplaire pour chaque personne signataire et un exemplaire pour le Service des bibliothèques (à remettre avec le mémoire ou la thèse au moment du dépôt final).

UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

**AUTORISATION D'INTÉGRATION
D'UN ARTICLE ÉCRIT EN COLLABORATION
À UN MÉMOIRE OU UNE THÈSE**

Je (ou nous), soussignée(s), soussigné(s), co-auteur(s), co-auteur(s) de l'article intitulé :

L'utilité des mesures physiologiques dans l'évaluation de la douleur chez des patients ventilés

mécaniquement : une revue systématique de la littérature

reconnais (reconnaissons) que ledit article sera inclus comme partie constituante du mémoire ☒ de la thèse ☐

de l'étudiant(e) (nom) : Robin Marie Coleman

inscrit(e) au programme de Sciences Cliniques (Sciences Infirmières)

de la Faculté de Médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke

En foi de quoi, j'ai (nous avons) signé cet engagement en un nombre suffisant d'exemplaires*

Signature

Date : 2012/05/15Nom Elizabeth Parenteau-Goudreault

Coordonnées

819-
Sherbrooke Qc J1K 2H8
e.porenteau@usherbrooke.ca

Signature

Date :

Nom

Coordonnées

Signature

Date :

Nom

Coordonnées

Signature

Date :

Nom

Coordonnées

* Un exemplaire pour l'étudiante, l'étudiant, un exemplaire pour chaque personne signataire et un exemplaire pour le Service des bibliothèques (à remettre avec le mémoire ou la thèse au moment du dépôt final).

**AUTORISATION D'INTÉGRATION
D'UN ARTICLE ÉCRIT EN COLLABORATION
À UN MÉMOIRE OU UNE THÈSE**

Je (ou nous), soussignée(s), soussigné(s), co-auteur(s), co-auteur(s) de l'article intitulé :

L'utilité des mesures physiologiques dans l'évaluation de la douleur chez des patients ventilés

mécaniquement : une revue systématique de la littérature

reconnais (reconnaissons) que ledit article sera inclus comme partie constituante du mémoire ☒ de la thèse ☐

de l'étudiant(e) (nom) : Robin Marie Coleman

inscrit(e) au programme de Sciences Cliniques (Sciences Infirmières)

de la Faculté de Médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke

En foi de quoi, j'ai (nous avons) signé cet engagement en un nombre suffisant d'exemplaires*

Signature

Nom Paul Ouellet

Date : 17 Mai 2012

Coordonnées

EDMUNDSTON, NB E3V 1W4

Signature

Date :

Nom

Coordonnées

Signature

Date :

Nom

Coordonnées

Signature

Date :

Nom

Coordonnées

* Un exemplaire pour l'étudiante, l'étudiant, un exemplaire pour chaque personne signataire et un exemplaire pour le Service des bibliothèques (à remettre avec le mémoire ou la thèse au moment du dépôt final).

**ANNEXE F - Formulaire « Autorisation d'intégration d'un article en collaboration à
un mémoire » Article 2**

**AUTORISATION D'INTÉGRATION
D'UN ARTICLE ÉCRIT EN COLLABORATION
À UN MÉMOIRE OU UNE THÈSE**

Je (ou nous), soussignée(s), soussigné(s), co-auteur(s), co-auteur(s) de l'article intitulé :

Changes in The Bispectral Index Score in Response to Experimental Noxious Stimuli In Adults Under General Anesthesia

reconnais (reconnaissons) que ledit article sera inclus comme partie constituante du mémoire ☒ de la thèse ☐

de l'étudiant(e) (nom) : Robin Marie Coleman

inscrit(e) au programme de Sciences Cliniques (Sciences Infirmières)

de la Faculté de Médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke

En foi de quoi, j'ai (nous avons) signé cet engagement en un nombre suffisant d'exemplaires*

Signature

Date : 14 mai 2012

Nom Manon Choinière

Coordonnées Centre de recherche du CHUM (CRCHUM) – Pavillon Vimont

3840 St-Urbain, bureau 3-227

Montréal, QC, Canada. H2W 1T8

Signature

Date : 29 mai 2012

Nom PATRICIA / BOURGAILT

Coordonnées École des Sciences Infirmières, Université de Sherbrooke

819-346-1110 ext 12885

Signature

Date : 16 mai 2012

Nom Yannick Toussaint-Lefrançois

Coordonnées École de Réadaptation, Université de Sherbrooke

819-346-1110 ext 12912

Signature

Date :

Nom

Coordonnées

* Un exemplaire pour l'étudiante, l'étudiant, un exemplaire pour chaque personne signataire et un exemplaire pour le Service des bibliothèques (à remettre avec le mémoire ou la thèse au moment du dépôt final).

**AUTORISATION D'INTÉGRATION
D'UN ARTICLE ÉCRIT EN COLLABORATION
À UN MÉMOIRE OU UNE THÈSE**

Je (ou nous), soussigné(e)s, soussigné(s), co-auteur(s), co-auteur(s) de l'article intitulé :
Changes in The Bispectral Index Score in Response to Experimental Noxious Stimuli In Adults Under
General Anesthesia

reconnais (reconnaissons) que ledit article sera inclus comme partie constituante du mémoire ☒ de la thèse ☐

de l'étudiant(e) (nom) : Robin Marie Coleman

inscrit(e) au programme de Sciences Cliniques (Sciences Infirmières)

de la Faculté de Médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke

En foi de quoi, j'ai (nous avons) signé cet engagement en un nombre suffisant d'exemplaires*

Signature

Date : 15 mai 2012

Nom Céline Gélinas

Coordonnées McGill University – School of Nursing

3506, University Street, Wilson Hall

Montréal, Qc H3A 2A7

Signature

Date :

Nom

Coordonnées

Signature

Date :

Nom

Coordonnées

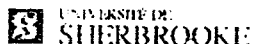
Signature

Date :

Nom

Coordonnées

* Un exemplaire pour l'étudiante, l'étudiant, un exemplaire pour chaque personne signataire et un exemplaire pour le Service des bibliothèques (à remettre avec le mémoire ou la thèse au moment du dépôt final).



**AUTORISATION D'INTÉGRATION
D'UN ARTICLE ÉCRIT EN COLLABORATION
À UN MÉMOIRE OU UNE THÈSE**

Je (ou nous), soussignée(s), soussigné(s), co-auteur(s), co-auteur(s) de l'article intitulé :

Changes in The Bispectral Index Score in Response to Experimental Noxious Stimuli In Adults Under General Anesthesia

reconnais (reconnaissons) que ledit article sera inclus comme partie constituante du mémoire ☒ de la thèse ☐

de l'étudiant(e) (nom) : **Robin Marie Coleman**

inscrit(e) au programme de **Sciences Cliniques (Sciences Infirmières)**

de la Faculté de **Médecine et des sciences de la santé** de l'Université de Sherbrooke

En foi de quoi, j'ai (nous avons) signé cet engagement en un nombre suffisant d'exemplaires*

Signature

Date : 14 / 5 2012

Nom **Maya Atallah**

Coordonnées **17T 1X3**

Signature

Date :

Nom

Coordonnées

Signature

Date :

Nom

Coordonnées

Signature

Date :

Nom

Coordonnées

* Un exemplaire pour l'étudiante, l'étudiant, un exemplaire pour chaque personne signataire et un exemplaire pour le Service des bibliothèques (à remettre avec le mémoire ou la thèse au moment du dépôt final).



**AUTORISATION D'INTÉGRATION
D'UN ARTICLE ÉCRIT EN COLLABORATION
À UN MÉMOIRE OU UNE THÈSE**

Je (ou nous), soussignée(s), soussigné(s), co-auteur(s), co-auteur(s) de l'article intitulé :

Changes in The Bispectral Index Score in Response to Experimental Noxious Stimuli In Adults Under General Anesthesia

reconnais (reconnaissons) que ledit article sera inclus comme partie constituante du mémoire ☒ de la thèse ☐

de l'étudiant(e) (nom) : Robin Marie Coleman

inscrit(e) au programme de Sciences Cliniques (Sciences Infirmières)

de la Faculté de Médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke

En foi de quoi, j'ai (nous avons) signé cet engagement en un nombre suffisant d'exemplaires*

Signature _____ Date : 2012/05/15

Nom Élizabeth Parenteau-Goudreau

Coordonnées 819- _____ Sherbrooke, QC J1K 2H8
e.parenteau@ulsherbrooke.ca

Signature _____ Date : _____

Nom _____

Coordonnées _____

Signature _____ Date : _____

Nom _____

Coordonnées _____


Signature _____ Date : _____

Nom _____

Coordonnées _____


* Un exemplaire pour l'étudiante, l'étudiant, un exemplaire pour chaque personne signataire et un exemplaire pour le Service des bibliothèques (à remettre avec le mémoire ou la thèse au moment du dépôt final).

ANNEXE G - Preuve de soumission Article 1

ADDRESSES: CHICAGO, ILL. 60607-4242, USA
PANES THESE DE REANIMATION
 Contact us  Help 7
 here | main menu | submit paper | guide for authors | register | change details | log out
 Username: patriciabourgault
 Role:
 Version: EES 2011.1.1

Submissions Being Processed for Author Patricia Bourgault, Int., Ph.D.

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

| Action | Manuscript Number | Title | Initial Date Submitted | Status Date | Current Status |
|---|-------------------|---|------------------------|-------------|----------------|
|  | ANNFAR-D-12-00064 | L'unité des mesures physiologiques dans l'évaluation de la douleur chez des patients ventilés: une revue systématique de la littérature | 08/03/2012 | 18/06/2012 | Under Review |

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Display 10 - results per page.

Display 10 - results per page.

<< Author Main Menu

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

ANNEXE H - Preuve de soumission Article 2

Submissions Being Processed for Author Patricia Bourgeois, PhD

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

| Articles | Manuscript Number | Title |
|------------------------------|-------------------|--|
| View Article | CJP-D-12-00126 | Changes in The Bispectral Index Score in Response to Experimental Noxious Stimuli in Adults Under General Anesthesia |

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

[Back to Author Main Menu](#)

Display 10 results per page.

[Refresh this submission list](#)

Apr 06, 2012

Display 10 results per page.

Status: [OK](#)

Apr 06, 2012

Current Status:

With Editor